

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Viatris 75 mg tabletki powlekane
Darunavir Viatris 150 mg tabletki powlekane
Darunavir Viatris 300 mg tabletki powlekane
Darunavir Viatris 600 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Darunavir Viatris 75 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg darunawiru.

Darunavir Viatris 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg darunawiru.

Darunavir Viatris 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg darunawiru.

Darunavir Viatris 600 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg darunawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Darunavir Viatris 75 mg, tabletki powlekane

Tabletka powlekana

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 9,7 mm x 4,6 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „M” po jednej stronie i „DV1” po drugiej stronie.

Darunavir Viatris 150 mg, tabletki powlekane

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek o wymiarach około 12,75 mm na 6,3 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „M” po jednej stronie i „DV2” po drugiej stronie.

Darunavir Viatris 300 mg, tabletki powlekane

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 16,5 mm na 8,2 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „M” po jednej stronie i „DV3” po drugiej stronie.

Darunavir Viatris 600 mg, tabletki powlekane

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 21,2 mm na 10,6 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „M” po jednej stronie i „DV5” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Darunavir Viatris w tabletkach po 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania (patrz punkt 4.2):

- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u stosujących wcześniej terapię przeciwretrowirusową dorosłych pacjentów, 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 darunawirem nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Dawkowanie

Produkt Darunavir Viatris 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 darunawir należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

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

Stosowanie tabletek o mocy 75 mg i 150 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki, jest właściwe tylko w przypadku trudności z połknięciem tabletek o mocy 300 mg lub 600 mg. Przed przepisaniem tabletek darunawiru, małe dzieci należy ocenić pod kątem możliwości połknięcia tabletki. Dla małych dzieci niezdolnych do połykania tabletek, należy sprawdzić dostępność bardziej odpowiednich preparatów zawierających darunawir.

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Informacje dotyczące zaleceń dawkowania produktu u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii przeciwretrowirusowej znajdują się w charakterystyce dla produktu Darunavir Viatris 400 mg i 800 mg, tabletki.

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

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

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

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

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

Zwykle zalecane jest przyjmowanie 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-AM)* związanych z opornością na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi <100 000 kopii/ml a liczba komórek CD4⁺ wynosi ≥ 100 x 10⁶/l.

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

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

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

^a rytonawir, roztwór doustny: 80 mg/ml

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

Pominięcie dawki

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

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

Ciąża i połóg

Nie ma konieczności dostosowywania dawki darunawiru/rytonawiru w czasie ciąży lub 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 produkt Darunavir Viatris z małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

Stosowanie 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, lidokaina podawana ogólnie (leki przeciwartmyczne);
- astemizol, terfenadyna (leki przeciwhistaminowe);
- kolchicina (lek przeciw dnie moczanowej), 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
- domperidon
- nalokseol
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5);
- sylденаfil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil
- symwastatynę, lowastatynę 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 podawać zawsze doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia darunawirem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego 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 α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

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

Dzieci i młodzież

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

Ciąża

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Ciężkie reakcje skórne

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

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy uwzględniające podawanie darunawiru i rytonawiru w skojarzeniu z raltegravirem w porównaniu do pacjentów otrzymujących darunawir i rytonawir bez raltegraviru lub raltegravir bez darunawiru (patrz punkt 4.8).

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

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania darunawiru raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np.: ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych darunawiru/rytonawiru obejmujących grupę 3063 badanych u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem 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 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/rytonawiru. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Martwica kości

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

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

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

jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Dodatkowo w badaniach klinicznych z zastosowaniem darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

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

Interakcje z produktami leczniczymi

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

Skojarzenie efawirenu ze wzmocnionym darunawirem może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym (C_{min}) darunawiru. Skojarzenie efawirenu ze schematem darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z darunawir/rytonawir, należy zastosować schemat darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych darunawir 150 mg, 300 mg lub 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).

Darunavir Viatris zawiera sód

W jednej dawce produktu leczniczego Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg, tabletki powlekane, znajduje się mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), co oznacza że produkt w zasadzie jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Po podaniu rytonawiru łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego darunawir należy

stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jako lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

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

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir

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

Tabela interakcji

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

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

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.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIW WIRUSOWI HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC ↓ 22% dolutegrawir C _{24h} ↓ 38% dolutegrawir C _{max} ↓ 11% darunawir* ↔* * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie produktu darunawiru z małą dawką rytonawiru i dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Elwitegrawir	elwitegrawir AUC ↔ elwitegrawir C _{min} ↔ elwitegrawir C _{max} ↔ darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} 17% darunawir C _{max} ↔	Jeśli darunawir jest stosowany z małą dawką rytonawiru (600/100 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z elwitegrawirem, dawka elwitegrawiru powinna wynosić 150 mg raz na dobę. Nie ustalono farmakokinetyki ani zaleceń dawkowania dla darunawiru w innych dawkach lub z elwitegrawirem/kobicystatem. Dlatego, nie zaleca się jednoczesnego podawania elwitegrawiru i darunawiru z małą dawką rytonawiru w innych dawkach niż 600/100 mg dwa razy na dobę. Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z małą dawką rytonawiru i elwitegrawirem w obecności kobicystatu.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. Darunawir z małą dawką rytonawiru w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
<i>NRTI (nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg 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 pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu darunawiru/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.
Dizoproksyl 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)	Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z dizoproksylem tenofowiru, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkadzające nerki.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Emtrycytabina/alafenamid tenofowiru	alafenamidu tenofowiru ↔ tenofowiru ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania łącznie z darunawirem i rytonawirem w niskiej dawce
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.
NNRTI (nienukleozydowe/nienukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C _{min} ↓ 31% #darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek hamowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego 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 ze schematem darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C _{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu 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.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) – bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i> [†]		
Atazanawir 300 mg raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C _{min} ↑ 52% atazanawir C _{max} ↓ 11% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawiru/rytonawiru 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C _{min} ↑ 125% indynawir C _{max} ↔ #darunawir AUC ↑ 24% #darunawir C _{min} ↑ 44% #darunawir C _{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawiru/rytonawiru 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawirem/darunawirem/rytonawirem 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
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 z sakwinawirem/darunawirem/rytonawirem 1000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1000 mg dwa razy na dobę.	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% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C_{min} ↓ 55% darunawir C_{max} ↓ 21% [‡] w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i lopinawirem/rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C_{min} ND marawirok C_{max} ↑ 129% Stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
ANTAGONISTA RECEPTORÓW α1-ADRENERGICZNYCH		
Alfuzosyna	Na podstawie rozważań teoretycznych należy się spodziewać, że darunawir powoduje zwiększenie stężenia alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie darunawiru wraz z małą dawką rytonawiru i alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
PRODUKTY LECZNICZE ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanył	Nie badano. Alfentanył 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 alfentanyłu obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/ PRZECIWIARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna	Nie badano. Oczekuje się, że produkt darunawir będzie zwiększał stężenia leków przeciwaritmicznych. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwaritmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małej dawce. Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑ digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny- P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię darunawir/rytonawir. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C _{min} ↑ 1% #darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny-P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę z darunawirem w skojarzeniu małą dawką rytonawiru. W przypadku 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.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
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. Jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem może zmniejszyć stężenie aktywnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć działanie przeciwplatek klopidogrelu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatekowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru (indukcja enzymów CYP450).	Darunawiru z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla darunawiru i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania darunawiru i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z darunawirem/rytonawirem.
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną podczas stosowania wzmocnionego darunawiru w skojarzeniu z klonazepamem.
PRODUKTY LECZNICZE 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 podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce, zaleca się dobieranie dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie darunawirem z rytonawirem w małej dawce należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej. W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperidon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperidonu ze wzmacnionym darunawirem jest przeciwwskazane
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. (Indukcja enzymów CYP450 przez rytonawir)	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Posakonazol	Nie badano. Darunawir może spowodować zwiększenie stężeń osoczowych leków przeciwgrzybiczych, a posakonazol, izawukonazol, itraconazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru. (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)	Uzasadnione jest zachowanie ostrożności i zaleca się kontrolowanie stanu klinicznego. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie należy przekraczać dawki itraconazolu 200 mg na dobę.
Klotrymazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego ustrojowo i darunawiru z rytonawirem w niskiej dawce 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).	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru (patrz punkty 4.3 i 4.4).
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWGRUŻLICZE		
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 występowania reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i ryfapentyny. Skojarzone podawanie ryfampicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C_{min}** ↑ ND ryfabutyna C_{max}** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-O-deacetylo- metabolit) Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), gdzie wykazano 10- krotną zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-O-deacetylorifabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-O-deacetylo- metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu darunawiru stosowanego z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących darunawir w skojarzeniu 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/rytonawiru, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia darunawir/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę dawkach innych niż 300 mg/dobę.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotinib Winblastyna Winkrystyna Ewerolimus Irynotekan	Nie badano. Oczekuje się, że produkt darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (Hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem z małą dawką rytonawiru, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych z darunawirem z małą dawką rytonawiru. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i darunawiru z małą dawką rytonawiru.
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężeń leków przeciwpstychotycznych /neuroleptyków z powodu hamowania CYP3A przez darunawir.	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Risperydon Tiorydazyna Lurazydon Pimozyd Sertindol	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpstychotycznych w osoczu. (hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp)	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpstychotycznych podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem z małą dawką rytonawiru Jednoczesne podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru, lurazydonu i pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów betaadrenergicznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów betaadrenergicznych, i zaleca się rozważyć mniejsze ich dawki.
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 terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.

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

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>Inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir/grazoprewir	Darunawir podawany z rytonawirem w małych dawkach może powodować zwiększenie ekspozycji na grazoprewir. (hamowanie CYP3A oraz OATP1B)	Jednoczesne stosowanie darunawiru i rytonawiru w małych dawkach z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir. (hamowanie glikoproteiny P, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z glekaprewirem/pibrentaswirem.
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować Darunawiru stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznieprążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie darunawiru przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5.5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie #darunawir	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny.. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [¶] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [¶] aż 5-krotny wzrost obserwowany był [¶] w ograniczonej grupie uczestników badania.	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% [¶] rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% [¶] [¶] na podstawie opublikowanych danych	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		
Lomitapid	Na podstawie rozważań teoretycznych przewiduje się, że w przypadku jednoczesnego podawania wzmocniony darunawir będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid (hamowanie CYP3A).	Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H2		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H2 nie wymaga dostosowania dawki.
PRODUKTY LECZNICZE IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus	Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru (hamowanie CYP3A).	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie.
Ewerolimus		Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małą dawką rytonawiru i ewerolimusu.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
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%	Skojarzone podawanie darunawiru/rytonawiru z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg-16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z darunawirem/rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A).	Zaleca się obserwację kliniczną w przypadku podawania wzmocnionego darunawiru jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	Nie badano w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem.	Kiedy darunawir podawany jest jednocześnie z produktami zawierającymi drospirenon, zaleca się kontrolowanie stanu klinicznego ze względu na możliwość wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% ^β etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretyndron AUC ↓ 14% ^β noretyndron C _{min} ↓ 30% ^β noretyndron C _{max} ↔ ^β ^β z darunawirem z rytonawirem	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegolu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafil Syldenafil Tadalafil Wardenafil	W badaniu dotyczącym interakcji #, zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilu było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilu, jak i 25 mg syldenafilu podawanego w skojarzeniu z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru.	Skojarzone leczenie awanafilem i darunawirem z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie 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.
Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafil Tadalafil	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilu lub tadalafilu (hamowanie CYP3A).	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg raz na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALACENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI USPOKAJAJĄCE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralnie) Zolpidem Midazolam (doustnie) Triazolam	Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie z darunawirem/rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków. Jeśli postać parenteralna midazolamu jest podawana z darunawirem w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, może to skutkować znacznym zwiększeniem stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania parenteralnej postaci midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężeń midazolamu w osoczu.	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i rozważyć mniejsze ich dawki. Stosowanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i triazolamem jest przeciwwskazane. Jeśli darunawir z małą dawką rytonawiru jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu. Stosowanie darunawiru podawanego jednocześnie z rytonawirem w niskiej dawce w skojarzeniu z triazolamem lub midazolamem (doustnie) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie domperydony 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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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 darunawiru.

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
rzadko	zwiększenie liczby eozynofili we krwi
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna, brak apetytu, zmniejszenie apetytu, spadek masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości, zwiększone łaknienie, nadmierne pragnienie, wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	bezsenna
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy,
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
rzadko	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpitacje
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
rzadko	wyciek wodnisty z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

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

W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu schematów zawierających darunawir/rytonawir + raltegrawir w porównaniu do schematów z darunawirem/rytonawirem bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez darunawiru/rytonawiru. W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu schematów zawierających darunawir + raltegrawir w porównaniu do schematów z darunawirem bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez darunawiru. Wysypka, która w opinii badacza była związana

z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR); a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły odpowiednio: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne

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

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia) u pacjentów zakażonych wirusem HIV, w tym utratą podskórnej tkanki tłuszczowej obwodowej i twarzy, zwiększeniem tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej i trzewnej, przerostem piersi oraz gromadzeniem tłuszczu w okolicy karku (bawoli kark) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metaboliczne

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe jest również związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

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

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwtretowirusowej (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 przeciwtretowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

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

Dzieci i młodzież

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

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

- 12 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały darunawir raz na dobę w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi. (Patrz punkt 5.1).

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

Inne szczególne grupy pacjentów

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem 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. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach, z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC₅₀ w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O, z medianą wartości EC₅₀ w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM.

Wartości EC₅₀ plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 µM do > 100 µM.

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM.

Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Zmniejszonej wrażliwości wirusów na darunawir pojawiającej się w badaniu dotyczącym selekcji nie da się wyjaśnić powstawianiem tych mutacji.

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

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

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

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

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

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

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

^b listy IAS-USA

Oporność krzyżowa

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

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

Wyniki badań klinicznych

Pacjenci dorośli

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

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

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

TITAN jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym darunawir podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) *versus* lopinawir/rytonawir (400/100 mg dwa razy na dobę) u dorosłych, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, nieotrzymujących dotychczas lopinawiru pacjentów zarażonych HIV-1. W obydwu ramionach badania użyto zoptymalizowanego leczenia podstawowego (*Optimised Background Regimen*, OBR) składającego się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

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

TITAN			
Wyniki	Darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=298	Lopinawir/ rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI, przedział ufności dla różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

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

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c NC=F

Skuteczność nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) w odpowiedzi 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 darunawir/rytonawir z poziomem HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 96 tygodniu w porównaniu do 55,2% w ramieniu lopinawir/rytonawir [różnica: 5,2%, 95% CI (-2,8–13,1)].

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

ODIN			
Wyniki	Darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę + OBR N=294	Darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)			
< 100,000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100,000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

^d Różnica średnich

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

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

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

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują darunawir podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza schemat zawierający inhibitor(y) proteazy u chorych zarażonych HIV-1, u których nie powiodła się więcej niż 1 terapia zawierająca inhibitor proteazy. W obu badaniach zastosowano OBR zawierające co najmniej dwa leki z grupy NRTI z lub bez enfuwirtydu (ENF).

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

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

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

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

^c 95% przedziały ufności.

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

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

Genotyp i fenotyp wyjściowy a wyniki wirusologiczne

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

Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 24 tygodniu) na leczenie darunawirem w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego genotypu 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% 455/1,014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1,014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacjenci niestosujący wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacjenci stosujący po raz pierwszy ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

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

^b parametr krotności zmian (krotnie change) EC₅₀

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

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

Dzieci i młodzież

Wyniki badań klinicznych u młodzieży niepoddawanej wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej w wieku od 12 do 17 lat patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Darunawir Viartis 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 przeciwretrowirusowej

DELPHI jest otwartym badaniem II fazy mającym na celu ocenę profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności darunawiru podawanego w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej. Badani pacjenci otrzymywali darunawir/rytonawir dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania terapii ze względu na nietolerancję doustnego roztworu rytonawiru (np. smak nie do zaakceptowania), umożliwiono przyjmowanie produktu w formie kapsułek. Spośród 44 pacjentów przyjmujących doustny roztwór rytonawiru, 27 zmieniło roztwór rytonawiru na kapsułki w dawce 100 mg, przekraczając zalecaną dawkę rytonawiru w odniesieniu do masy ciała, bez obserwowalnych zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

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

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

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

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

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

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

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

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

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

Ciąża i połóg

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

* mutacje DRV-RAM: V111I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ciąża i połóg

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

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwwretrowirusowego podczas drugiego 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}

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=17)^a	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 trombolastyny po aktywacji.

Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włókienienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów), w porównaniu z leczeniem samym darunawirem.

U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokryształiczna
Krospowidon
Karboksymetyloskrobia sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki z HDPE okres ważności 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Darunavir Viatris 75 mg, tabletki powlekane

Blistry z PVC/PE/PVDC-Al w opakowaniach zawierających 480 tabletek lub 480 x 1 tabletek.
Blistry z PVC/Al/OPA-Al formowane na zimno w opakowaniach zawierających 480 tabletek lub 480 x 1 tabletek.
Butelka HDPE z zakrętką z polipropylenu zawierająca 480 tabletek.

Darunavir Viatris 150 mg, tabletki powlekane

Blistry z PVC/PE/PVDC-Al w opakowaniach zawierających 240 tabletek i 240x1 tabletek.
Blistry z PVC/Al/OPA-Al formowane na zimno w opakowaniach zawierających 240 tabletek i 240x1 tabletek.
Butelka HDPE z zakrętką z polipropylenu zawierająca 60 i 240 tabletek.

Darunavir Viatris 300 mg, tabletki powlekane

Blistry z PVC/PE/PVDC-Al w opakowaniach zawierających 30, 60 i 120 tabletek oraz 120x1 tabletek.
Blistry z PVC/Al/OPA-Al formowane na zimno w opakowaniach zawierających 30, 60 i 120 tabletek i 120x1 tabletek.
Butelka HDPE z zakrętką z polipropylenu zawierająca 30 i 120 tabletek.

Darunavir Viatris 600 mg, tabletki powlekane

Blistry z PVC/PE/PVDC-Al w opakowaniach zawierających 30 i 60 tabletek oraz 60x1 tabletek.

Blistry z PVC/Al/OPA-Al formowane na zimno w opakowaniach zawierających 30 i 60 tabletek oraz 60x1 tabletek.

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Darunavir Viatris 75 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1140/001
EU/1/16/1140/002
EU/1/16/1140/003
EU/1/16/1140/004
EU/1/16/1140/005

Darunavir Viatris 150 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1140/006
EU/1/16/1140/007
EU/1/16/1140/008
EU/1/16/1140/009
EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

Darunavir Viatris 300 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1140/012
EU/1/16/1140/013
EU/1/16/1140/014
EU/1/16/1140/015
EU/1/16/1140/016
EU/1/16/1140/017
EU/1/16/1140/018
EU/1/16/1140/019
EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

Darunavir Viatris 600 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1140/030
EU/1/16/1140/031
EU/1/16/1140/032
EU/1/16/1140/033
EU/1/16/1140/034
EU/1/16/1140/035
EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 stycznia 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 wrzesień 2021

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Viatris 400 mg tabletki powlekane
Darunavir Viatris 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Darunavir Viatris 400 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg darunawiru.

Darunavir Viatris 800 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 800 mg darunawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Darunavir Viatris 400 mg, tabletki powlekane

Tabletka powlekana.

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

Darunavir Viatris 800 mg, tabletki powlekane

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

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

Dorośli pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej

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

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecane są następujące schematy dawkowania:

- U pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosi $<100\ 000$ kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat 800 mg raz na dobę z kobicystatem 150 mg raz na dobę lub rytonawirem 100 mg raz na dobę z pożywieniem. Tabletki Darunavir Viatris o mocy 400 mg i 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę.
- U wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lub u których badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne zalecany schemat to 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę z pożywieniem (patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg tabletki).

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

Stosowanie darunawiru u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kilogramów), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej.

Zalecany schemat dawkowania to 800 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę przyjmowane razem z jedzeniem lub 800 mg raz na dobę razem z kobicystatem w dawce 150 mg przyjmowane razem z jedzeniem (u młodzieży w wieku 12 lub starszych). W schemacie podawania 800 mg raz na dobę można wykorzystać tabletki produktu Darunavir Viatris 400 mg i 800 mg. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z darunawirem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

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

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

Zalecane schematy dawkowania są następujące:

- U pacjentów, u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową, bez mutacji (DRV-*RAM*)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wirémia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml a liczba komórek CD4⁺ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat darunawir w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę z jedzeniem lub 800 mg raz na dobę razem z kobicystatem w dawce 150 mg przyjmowane razem z jedzeniem (u młodzieży w wieku 12 lat lub starszych). Tabletki darunawiru o mocy 400 mg i 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z darunawirem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.
 - U wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lub u których badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne zalecany schemat dawkowania opisują Charakterystyki Produktów Leczniczych Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg, tabletki.
- * mutacje DRV-*RAM*: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V.

Pominięcie dawki

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Kobicystat hamuje wydzielanie kreatyniny w kanalikach i może powodować umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu. Dlatego wykorzystanie klirensu kreatyniny do oceny czynności wydzielniczej nerek może być zafałszowane. Nie należy rozpoczynać podawania kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetycznego darunawiru u pacjentów z klirensem kreatyniny

mniejszym niż 70 ml/min, jeśli którykolwiek z jednocześnie stosowanych leków wymaga dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny np.: emtrycytabina, lamiwudyna, fumaran (w postaci fumaranu, fosforanu lub bursztynianu) albo dipiwoxyl adefowiru. Dodatkowe informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować darunawiru u dzieci:

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

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

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

Ciąża i połóg

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

Leczenie darunawirem/kobicystatem 800/150 mg w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego nie należy rozpoczynać terapii darunawirem/kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii darunawirem z kobicystatem należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć darunawir z rytonawirem.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

Dotyczy darunawiru wzmocnionego rytonawirem jak i kobicystatem:

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

Dotyczy darunawiru wzmocnionego kobicystatem lecz nie rytonawirem:

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem. Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A jest przeciwwskazane, gdyż mogą one zmniejszyć ekspozycję na kobicystat i darunawir prowadząc

do utraty działania leczniczego. Silne induktory CYP3A to np. karbamazepina, fenobarbital i fenytoina (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru i nie jest zalecane. Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

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

Dzieci i młodzież

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

Ciąża

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Ciężkie reakcje skórne

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

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

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

Hepatotoksyczność

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

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

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

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

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Pacjenci z hemofilią

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących

dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Martwica kości

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

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

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

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

Interakcje z produktami leczniczymi

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

Leki stosowane do wzmocnienia farmakokinetyki a jednocześnie stosowane leki

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

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

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

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

Darunavir Viatris zawiera sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

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

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

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

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

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

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

Po podaniu rytonawiru, łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Kobicystat w dawce 150 mg podawany z darunawirem w dawce 800 mg raz na dobę wzmacnia parametry farmakokinetyczne darunawiru porównywalnie do rytonawiru (patrz punkt 5.2). Dlatego darunawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

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

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony kobicystatem

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

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

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

Tabela interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

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

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

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

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

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIW WIRUSOWI HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC ↓ 22% dolutegrawir C _{24h} ↓ 38% dolutegrawir C _{max} ↓ 11% darunawir* ↔* * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie produktu darunawiru z małą dawką rytonawiru i dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. Darunawir z małą dawką rytonawiru w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
<i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu darunawiru/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Dyzoproksyl tenofowiru 245 mg raz na dobę [‡]	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C _{min} ↑ 37% tenofowir C _{max} ↑ 24% #darunawir AUC ↑ 21% #darunawir C _{min} ↑ 24% #darunawir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z dyzoproksylem tenofowiru, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkadzające nerki. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem powoduje zmniejszenie klirensu kreatyniny. Jeśli wartość klirensu kreatyniny jest wykorzystywana w celu dostosowania dawki dyzoproksylu tenofowiru: patrz punkt 4.4.
Emtrycytabina/alafenamid tenofowiru	alafenamidu tenofowiru ↔ tenofowiru ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny w skojarzeniu z alafenamidem tenofowiru wynosi 200/10 mg raz na dobę w przypadku stosowania łącznie ze wzmocnionym darunawirem.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem powoduje zmniejszenie klirensu kreatyniny. Jeśli wartość klirensu kreatyniny jest wykorzystywana w celu dostosowania dawki emtrycytabiny lub lamiwudyny: patrz punkt 4.4.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C _{min} ↓ 31% #darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek hamowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenz, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenz przy skojarzonym podawaniu darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenz ze schematem darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenz w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy zastosować schemat darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z darunawirem podawanym wraz 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 <u>200 mg dwa razy na dobę</u> nie wymaga dostosowania dawki. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z darunawirem podawanym wraz 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 stosowania z darunawirem podawanym wraz 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 darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.

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

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
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 z sakwinawirem/darunawirem/rytonawirem 1000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem. Nie należy stosować darunawiru podawanego razem z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych z wykorzystaniem inhibitora 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	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i lopinawirem/rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129% Stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
ANTAGONISTA RECEPTORÓW α1-ADRENERGICZNYCH		
Alfuzosyna	Na podstawie rozważań teoretycznych należy się spodziewać, że darunawir powoduje zwiększenie stężenia alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
PRODUKTY LECZNICZE ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanył	Nie badano. Alfentanył 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 alfentanyłu obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.

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

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Eteksylan dabigatranu Edoksaban	eteksylan dabigatranu (150 mg): darunawir/rytonawir 800/100 mg w dawce pojedynczej: dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę: dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22% darunawir/kobicystat 800/150 mg w pojedynczej dawce: dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę: dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99%	Darunawir/rytonawir: Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki DOAC, jeśli DOAC transportowany przez P-gp, ale nie metabolizowany przez CYP3A4, w tym eteksylan dabigatranu i edoksaban, jest podawany jednocześnie z darunawirem/rytonawirem. 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. Jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem może zmniejszyć stężenie aktywnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć działanie przeciwplatek klopidogrelu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatekowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru (indukcja enzymów CYP450).	Darunawiru z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
		Stosowanie tych produktów leczniczych z darunawirem/kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla darunawiru i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania darunawiru i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z darunawirem/rytonawirem. Stosowanie karbamazepiny z darunawirem podawanym wraz z kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas skojarzonego stosowania wzmocnionego darunawiru z klonazepamem.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRODUKTY LECZNICZE 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} ↔ W przeciwieństwie do przedstawionych danych dotyczących darunawiru/rytonawiru schemat darunawir/kobicystat może powodować zwiększenie stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu. (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A) Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce, zaleca się dobieranie dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie darunawirem z rytonawirem w małej dawce należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej. W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWKO CUKRZYCY		
Metformina	Nie badano. Na podstawie rozważań teoretycznych należy się spodziewać, że darunawir podawany wraz z kobicystatem powoduje zwiększenie stężenia metforminy w osoczu (hamowanie MATE1).	W przypadku pacjentów przyjmujących darunawir razem z kobicystatem zaleca się uważną obserwację pacjenta oraz dostosowanie dawki metforminy. (Nie dotyczy stosowania darunawiru razem z rytonawirem).
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperidon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperidonu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. (Indukcja enzymów CYP450 przez rytonawir) Podczas jednoczesnego stosowania darunawiru wraz z kobicystatem i worykonazolu może nastąpić wzrost lub zmniejszenie stężeń worykonazolu. (hamowanie enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C _{min} ↑ 868% ketokonazol C _{max} ↑ 111% #darunawir AUC ↑ 42% #darunawir C _{min} ↑ 73% #darunawir C _{max} ↑ 21% (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest skojarzone stosowanie, to dobową dawkę ketokonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol Klotrymazol	Nie badano. Wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru. (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp) Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie należy przekraczać dawki itrakonazolu 200 mg na dobę.
LEKI PRZECIW DNBIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P-gp).	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru i artemeteru/lumefantryny nie, wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące 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 występowania reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i ryfapentyny. Skojarzone podawanie ryfampicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C_{min}** ↑ ND ryfabutyna C_{max}** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-O-deacetylo-metabolit) Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), gdzie wykazano 10- krotną zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-O-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-O-deacetylo- metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu darunawiru stosowanego z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących to skojarzenie. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla darunawiru/rytonawiru, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia darunawir/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg/dobę. Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru wraz z kobicystatem i ryfabutyną

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotinib Winblastyna Winkrystyna Ewerolimus Irynotekan	Nie badano. Oczekuje się, że produkt darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (Hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem z małą dawką rytonawiru, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych z darunawirem z małą dawką rytonawiru. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i darunawiru z małą dawką rytonawiru.
LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYCZNE		
Kwetiapina	Oczekuje się zwiększenia stężeń leków przeciwpsychotycznych /neuroleptyków z powodu hamowania CYP3A przez darunawir.	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki.
Perfenazyna Risperidon Tiorydazyna Lurazydon Pimozyd Sertindol	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu. (hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp)	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem z małą dawką rytonawiru Jednoczesne podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i lurazydonu, pimozynu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów betaadrenergicznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów betaadrenergicznych, i zaleca się rozważyć mniejsze ich dawki.
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 terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.

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

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

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

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% Na zasadzie przeciwieństwa schemat darunawir/kobicystat może powodować zwiększenie stężenia metadonu w osoczu (patrz: ChPL dla kobicystatu).	Skojarzone podawanie darunawiru/rytonawiru z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg-16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z darunawirem/rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu. [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony darunawir jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	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 produktu Darunavir Viatris z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretynndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% ^β etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretynndron AUC ↓ 14% ^β noretynndron C _{min} ↓ 30% ^β noretynndron C _{max} ↔ ^β ^β z darunawirem z rytonawirem	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegołu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafil Sildenafil Tadalafil Wardenafil	W badaniu dotyczącym interakcji #, zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie sildenafilu było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego sildenafilu, jak i 25 mg sildenafilu podawanego w skojarzeniu z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru.	Skojarzone leczenie awanafillem i darunawirem z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z sildenafilem, wardenafillem lub tadalafillem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla sildenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.
Tętnicze nadciśnienie płucne Sildenafil Tadalafil	Nie badano. Skojarzone podawanie sildenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia sildenafilu lub tadalafilu (hamowanie CYP3A).	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki sildenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z sildenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie sildenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg raz na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

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

Karmienie piersią

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

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 2613 leczonych uprzednio pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie darunawirem/rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę, u 51,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, nudności, wysypka, ból głowy i wymioty.

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: ostra niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, małopłytkowość, martwica kości, biegunka, zapalenie wątroby i gorączka.

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

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

Informacje dotyczące kobicystatu patrz ChPL kobicystatu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
rzadko	zwiększenie liczby eozynofili we krwi
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna, brak apetytu, zmniejszenie apetytu, spadek masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości, zwiększone łaknienie, nadmierne pragnienie, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	bezsenność
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy,
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
rzadko	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje
<i>Zaburzenia naczyń</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	dusznosc, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
rzadko	wyciek wodnisty z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy

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

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

Działania niepożądane obserwowane u dorosłych stosujących darunawir/kobicystat

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
często	nadwrażliwość (na lek)
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hiperlipidemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	nietypowe sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
bardzo często	ból głowy

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
Częstość występowania	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka, nudności
Często	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, niestrawność, wzdęcia, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych
niezbyt często	Ostre zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
niezbyt często	zapalenie wątroby*, cytolityczne zapalenie wątroby*
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
bardzo często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa, świądowa, uogólniona i alergiczne zapalenie skóry)
często	obrzęk naczynioruchowy, świąd, pokrzywka
rzadko	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi*, zespół Stevens-Johnson'a*
nieznana	martwica toksyczno-rozplywana naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
często	ból mięśni
niezbyt często	martwica kości*
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
rzadko	nefropatia kryształowa*§
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	ginekomastia*
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	zmęczenie
niezbyt często	astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

* Tych działań niepożądanych nie zgłaszano w badaniach klinicznych darunawiru/kobicystatu lecz stwierdzono podczas leczenia darunawirem/rytonawirem i można się ich spodziewać również podczas leczenia darunawirem/kobicystatem.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

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

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

Parametry metaboliczne

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia mięśni i rzadko 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 przeciwtretowirusowej (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 przeciwtretowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

Inne szczególne grupy pacjentów

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem 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. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

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

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 przeciwtretowirusowej (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 rozpoczęcia badania lub rozwinęło się podczas terapii.

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

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

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

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

	ARTEMIS 192 tydzień	ODIN 48 tydzień		TITAN 48 tydzień
	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^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 P	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28

	ARTEMIS 192 tydzień	ODIN 48 tydzień		TITAN 48 tydzień
	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe 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

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

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

^a Niepowodzenia wirusologiczne definiowano jako: bez wcześniejszej supresji; potwierdzone zmniejszenie ilości HIV-1 RNA <1 log₁₀ w stosunku do punktu wyjścia oraz ≥ 50 kopii/ml w 8. tygodniu; nawrót: HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, a następnie stwierdzona ilość HIV-1 RNA do ≥ 400 kopii/ml lub stwierdzony wzrost ilości HIV-1 RNA >1 log₁₀ w stosunku do najniższej wartości (nadir); przerwanie leczenia przy ilości HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml stwierdzonej podczas ostatniej wizyty.

^b Wykazy IAS-USA

^c W badaniu GS-US216-130 nie była dostępna informacja na temat wyjściowego fenotypu.

Oporność krzyżowa

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

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

Wyniki badań klinicznych

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

Pacjenci dorośli

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

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

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

Wyniki w 48. tygodniu	Badanie GS-US-216-130		
	Pacjenci wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N=295	Pacjenci wcześniej leczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N=18	Wszyscy pacjenci darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N=313
HIV-1 RNA <50 kopii/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Średnia zmiana HIV-1 RNA log w stosunku do wartości początkowej (log ₁₀ kopii/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Średnia zmiana liczby komórek CD4 ⁺ w stosunku do wartości początkowej ^b	+174	+102	+170

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

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

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

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

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

Badanie <i>ARTEMIS</i>						
	48. tydzień ^a			96. tydzień ^b		
Wyniki	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnice w leczeniu (95% CI dla różnicy)	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy schematami leczenia (95% CI dla różnicy)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml ^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 wyjściową wiremią HIV- RNA <100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Z wyjściową wiremią HIV- RNA ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ <200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ ≥200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
Mediana zmiany liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Dane na podstawie analiz po 48 tygodniach

^b Dane na podstawie analiz po 96 tygodniach

^c Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^d Na podstawie aproksymacji normalnej różnicy procentowej (%) odpowiedzi

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

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

leczenia w ramach badania ARTEMIS. Wyniki utrzymywały się aż do upływu 192 tygodni w badaniu ARTEMIS.

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

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

ODIN			
Wyniki	Darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę + OBR N=294	Darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)			
< 100,000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100,000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ ($\times 10^6/l$)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1 typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia ($\times 10^6/l$) ^e	108	112	-5d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

^d Różnica średnich

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

DIONE to otwarte badanie fazy II mające na celu ocenę farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności darunawiru z małą dawką rytonawiru u 12 wcześniej niepoddawanych terapii przeciwretrowirusowej pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 w wieku od 12 do <18 lat i o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg. Pacjenci otrzymywali darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako spadek wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Badanie <i>DIONE</i>	
Wyniki w 48. tygodniu	Darunawir/rytonawir N=12
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	83,3% (10)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej	14
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej ^b	221
≥ Zmniejszenie wirerii w osoczu (1,0 log ₁₀) w stosunku do wartości początkowej	100%

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

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

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

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

^a Bez imputacji (dane zaobserwowane).

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

Ciąża i połóg

Darunawir/rytonawir (600/100 mg dwa razy na dobę lub 800/100 mg raz na dobę) w skojarzeniu ze schematem podstawowym oceniano w badaniu klinicznym u 36 kobiet w ciąży (18 w każdej grupie)

podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i po porodzie. Odpowiedź wirusologiczna utrzymywała się w całym okresie badania w obu grupach. Nie stwierdzono żadnego przypadku przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u 31 kobiet stosujących leczenie przeciwretrowirusowe aż do porodu. Nie stwierdzono żadnych nowych istotnych klinicznie kwestii dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru/rytonawiru u osób z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

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

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

darunawir w dawce 800 mg z kobicystatem w dawce 150 mg w badaniu GS-US-216-0130. Różnica zaobserwowana w przypadku kobicystatu nie została uznana za klinicznie istotną.

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

^a Dane PK z 24. tygodnia od pacjentów otrzymujących 800 mg darunawiru + 150 mg kobicystatu.

^b Dane PK z 10. dnia od pacjentów otrzymujących 800 mg darunawiru + 150 mg kobicystatu.

^c N=59 dla AUC_{tau} i C_{tau}.

^d Stężenie przed podaniem dawki (0 godz.) zostało wykorzystane jako substytut stężenia po 24 godzinach w celu oszacowania AUC_{tau} i C_{tau} w badaniu GS-US-216-0128.

^e N=57 i N=5 dla GLSM C_{tau} w, odpowiednio, badaniu GS-US-216-0130 i badaniu GS-US-216-0128.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ciąża i połóg

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

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia $\pm$ SD)	Drugi trymestr ciąży (n=12)^a	Trzeci trymestr ciąży (n=12)	Poród (6-12 tygodni) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 $\pm$ 1097	5328 $\pm$ 1631	6659 $\pm$ 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39370 $\pm$ 9597	45880 $\pm$ 17360	58890 $\pm$ 26340
C_{min} , ng/ml	1922 $\pm$ 825	2661 $\pm$ 1269	2851 $\pm$ 2216

^a n=11 dla AUC_{12h}

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia $\pm$ SD)	Drugi trymestr ciąży (n=17)	Trzeci trymestr ciąży (n=15)	Poród (6-12 tygodni) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 $\pm$ 1505	5132 $\pm$ 1198	7310 $\pm$ 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62289 $\pm$ 16234	61112 $\pm$ 13790	92116 $\pm$ 29241
C_{min} , ng/ml	1248 $\pm$ 542	1075 $\pm$ 594	1473 $\pm$ 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 porodu; 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 porodu.

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 położu: 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 położu.

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 położu; 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 położu. 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).

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru/kobicystatu 800/150 mg raz na dobę, jako składników schematu przeciwtretowirusowego, w czasie drugiego trymestru ciąży, trzeciego trymestru ciąży oraz w położu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia $\pm$ SD)	Drugi trymestr ciąży (n=7)	Trzeci trymestr ciąży (n=6)	Położ (6-12 tygodni) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 $\pm$ 1616	4910 $\pm$ 970	7918 $\pm$ 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47293 $\pm$ 19058	47991 $\pm$ 9879	99613 $\pm$ 34862
C_{min} , ng/ml	168 $\pm$ 149	184 $\pm$ 99	1538 $\pm$ 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 położiem. W czasie trzeciego trymestru ciąży C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} , były odpowiednio o 27%, 49% i 83% mniejsze w porównaniu z położiem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Karboksymetyloskrobia sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Darunavir Viatris 400 mg, tabletki powlekane

3 lata.

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

Darunavir Viatris 800 mg, tabletki powlekane

3 lata

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Darunavir Viatris 400 mg, tabletki powlekane

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Darunavir Viatris 800 mg, tabletki powlekane

Opakowanie blistrowe z PVC/PE/PVDC-Al

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

Butelka z HDPE

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Darunavir Viatris 400 mg, tabletki powlekane

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

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

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

Darunavir Viatris 800 mg, tabletki powlekane

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

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Darunavir Viatris 400 mg, tabletki powlekane

EU/1/16/1140/022

EU/1/16/1140/023

EU/1/16/1140/024

EU/1/16/1140/025

EU/1/16/1140/026

EU/1/16/1140/027

EU/1/16/1140/028

EU/1/16/1140/029

Darunavir Viatris 800 mg, tabletki powlekane

EU/1/16/1140/039

EU/1/16/1140/040

EU/1/16/1140/041

EU/1/16/1140/042

EU/1/16/1140/043

EU/1/16/1140/044

EU/1/16/1140/045

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 wrzesień 2021

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

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Węgry

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlandia

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Niemcy

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport 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 I 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.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO (BLISTRY I BUTELKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Viatris 75 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Blistry
480 tabletek powlekanych
480 x 1 tabletka powlekana

Butelki
480 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**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)
<Dotyczy tylko butelek> Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni

[Tylko na pudełku:]

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1140/001
EU/1/16/1140/002
EU/1/16/1140/003
EU/1/16/1140/004
EU/1/16/1140/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Darunavir Viartis 75 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 ETYKIETA NA BUTELKĘ
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Viatris 75 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ
--

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

Tabletki powlekane
480 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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
Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1140/005

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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Viatris 75 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Darunavir Viatris 150 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Blistry

240 tabletek powlekanych
240 x 1 tabletka powlekana

Butelki

60 tabletek powlekanych
240 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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)

<Dotyczy tylko butelek> Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni

[Tylko na pudełku:]

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1140/006
EU/1/16/1140/007
EU/1/16/1140/008
EU/1/16/1140/009
EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Darunavir Viartis 150 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**NAKLEJKA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Darunavir Viatris 150 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

60 tabletek powlekanych
240 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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
Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Viatris 150 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Darunavir Viatris 300 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Blistry

30 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

120 tabletek powlekanych

120 x 1 tabletka powlekana

Butelki

30 tabletek powlekanych

120 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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)

<Dotyczy tylko butelek> Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni

[Tylko na pudełku:]

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1140/012
EU/1/16/1140/013
EU/1/16/1140/014
EU/1/16/1140/015
EU/1/16/1140/016
EU/1/16/1140/017
EU/1/16/1140/018
EU/1/16/1140/019
EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Darunavir Viatris 300 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**NAKLEJKA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Darunavir Viatris 300 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych
120 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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
Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Viatris 300 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Darunavir Viatris 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**

Tabletki powlekane

Blistry

30 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

60 x 1 tabletka powlekana

Butelki

60 tabletek powlekanych

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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)

<Dotyczy tylko butelek> Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni

[Tylko na pudełku:]

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Darunavir Viartis 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**NAKLEJKA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Darunavir Viatris 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**

Tabletki powlekane

60 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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
Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Viatris 400 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Viatris 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

Tabletki powlekane

Blistry

30 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

60 x 1 tabletka powlekana

Butelki

30 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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)

<Dotyczy tylko butelek> Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni

[Tylko na pudełku:]

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1140/030
EU/1/16/1140/031
EU/1/16/1140/032
EU/1/16/1140/033
EU/1/16/1140/034
EU/1/16/1140/035
EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Darunavir Viartis 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**NAKLEJKA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Darunavir Viatris 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**

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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
Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Viatris 600 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Darunavir Viatris 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**

Tabletki powlekane

Blistry

30 tabletek powlekanych

30 x 1 tabletka powlekana

Butelki

30 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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)

<Dotyczy tylko butelek> Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 90 dni

[Tylko na pudełku:]

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

<Dotyczy wyłącznie blistrów PVC/PE/PVDC-Al>

Przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Darunavir Viatris 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**NAKLEJKA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Darunavir Viatris 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**

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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
Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 90 dni

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Viatris 800 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Darunavir Viatris 75 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, farmaceuty lub pielęgniarki.
- 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, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Darunavir Viatris

Darunavir Viatris zawiera substancję czynną darunawir. Darunavir Viatris to lek przeciwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku Darunavir Viatris 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 Viatris 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 już leczone innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Lek Darunavir Viatris 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 Viatris

Kiedy nie stosować leku Darunavir Viatris

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub na rytonawir;
- 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 Viatris z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Darunavir Viatris należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Darunavir Viatris nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

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

U pacjentów przyjmujących lek Darunavir Viatris może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

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

Kiedy 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 wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku Darunavir Viatris.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek Darunavir Viatris 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 cierpi na **hemofilię**. Lek Darunavir Viatris może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używanych 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 któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Darunawir stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien poradzić się lekarza, czy może stosować Darunavir Viatris.

Dzieci

Nie należy stosować leku Darunavir Viatris u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek Darunavir Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem Darunavir Viatris. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku Darunavir Viatris z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek Darunavir Viatris 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)]. Nieprzeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku Darunavir Viatris i rytonawiru z wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami

proteazy. W niektórych przypadkach może zająć konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku Darunavir Viatris może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenu* (zakażenia HIV);
- *ryfapentyna, ryfabutyna* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV).

Przyjmowanie leku Darunavir Viatris 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 naskórnokrwiozących) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; Darunavir Viatris może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- etynyloestradolu z drospirenonem. Darunawir 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, ewerolimus, takrolimus, sirolimus* (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, nieswoistego zapalenia 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 konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, irynotekanu, nilotynibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafile, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C);
- *fentanyl, oksykodon, tramadol* (w leczeniu bólu);
- *fezoferdyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem Darunavir Viatris 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 iniekcji, silny i o krótkim działaniu, lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *ketokonazolu, izawukonazolu, itraconazolu, posakonazolu, klotrymazolu* (leków przeciwgrzybiczych). Worykonazol można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyliny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych);
- *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* (lek przeciw dnie moczanowej i rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, midazolamu* stosowanego we wstrzyknięciach, *zolpidemu* (leki uspokajające i nasenne);
- *perfenazyny, risperydonu, tiorydazyny* (stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych);
- *rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpyszotyczne).

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

Stosowanie leku Darunavir Viatris z jedzeniem i pićm

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek Darunavir Viatris”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku Darunavir Viatris 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 Viatris.

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 prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku Darunavir Viatris wywołuje zawroty głowy.

Lek Darunavir Viatris zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co oznacza, że lek zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Darunavir Viatris

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku Darunavir Viatris wraz z rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

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

Dawkowanie u młodzieży w wieku powyżej 3 lat, 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 Viatris i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile leku Darunavir Viatris tabletki oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

Masa ciała	Jedna dawka leku Darunavir Viatris 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

^az rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 15 kg, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała (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 Viatris i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę, lub 800 mg dla leku Darunavir Viatris i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile tabletek leku Darunavir Viatris oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko. Ze względu na fakt, że w sprzedaży dostępne są tabletki leku wykazujące różną siłę działania, lekarz przepisze odpowiednią kombinację w celu uzyskania właściwego dawkowania. Inne formy tego leku mogą być bardziej odpowiednie dla dzieci: należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie dwa razy na dobę

Masa ciała:	Jedna dawka wynosi:
15 do 30 kilogramów	375 miligramów leku Darunavir Viatris + 50 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
30 do 40 kilogramów	450 miligramów leku Darunavir Viatris + 60 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
powyżej 40 kilogramów*	600 miligramów leku Darunavir Viatris + 100 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę

* Dla młodzieży w wieku powyżej 12 lat, ważącej co najmniej 40 kg lekarz prowadzący ustali czy można zastosować lek Darunavir Viatris 800 mg raz na dobę. Tej dawki nie można podać za pomocą tabletek zawierających 75 mg. Dostępne są inne moce leku Darunavir Viatris.

Dawkowanie raz na dobę

Masa ciała	Jedna dawka leku Darunavir Viatris 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

^az rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Wskazówki dotyczące stosowania leku Darunavir Viatris u dzieci:

- Dziecko musi przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek Darunavir Viatris nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru dwa razy na dobę lub raz na dobę. Jeśli zalecono przyjmowanie leku Darunavir Viatris 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 Viatris w trakcie posiłku. Lek Darunavir Viatris nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Dziecko musi połknąć tabletki popijając je wodą lub mlekiem.

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Pacjent wymaga innej dawki leku Darunavir Viatris, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 75 mg leku. Dostępne są inne moce leku Darunavir Viatris .

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku Darunavir Viatris zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

LUB

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

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

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze jednocześnie z rytonawirem. Darunavir Viatris nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku Darunavir Viatris rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku Darunavir Viatris wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek Darunavir Viatris z pokarmami. Darunavir Viatris nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.
- Lek Darunavir Viatris 75 mg i 150 mg, tabletki jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Darunavir Viatris

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Darunavir Viatris

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 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu leku Darunavir Viatris i rytonawiru

W przypadku wystąpienia wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po upływie ponad 4 godzin** od przyjęcia leku należy przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru dopiero o zwykłej godzinie.

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

Nie przerywać stosowania leku Darunavir Viatris bez konsultacji z lekarzem

Leki przeciw HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet gdy nastąpi poprawa, nie należy przerywać przyjmowania darunawiru 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 Viatris. 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 raltegraviru), 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 Viatris.

Innymi istotnymi klinicznie 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 skórniego, 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, kurcze 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 1000)

- 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, język obłożony;
- 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 mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;
- kryształki darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co Darunavir Viatris obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku

Dotyczy butelek: Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni.

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 Viatris

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletka zawiera 75 mg darunawiru.
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, , krospowidon, karboksymetyloskrobia sodowa, hypromeloza, magnezu stearynian. Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany, tytanu dwutlenek (E171), makrogol i talk.

Jak wygląda lek Darunavir Viatris i co zawiera opakowanie

Darunavir Viatris 75 mg to białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z oznakowaniem „M” po jednej stronie i „DV1” po drugiej stronie tabletki.

Darunavir Viatris 75 mg jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających 480 tabletek oraz w plastikowych butelkach zawierających 480 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

Wytwórca

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Węgry

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlandia

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l

Tel: + 39 (0) 2 612 46923

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 0(20) 426 3300

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

Sverige

Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Irlandia Północna)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Darunavir Viatris 150 mg tabletki powlekane

Darunavir

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 jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- 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 jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris zawiera substancję czynną darunawir. Darunavir Viatris to lek przeciwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku Darunavir Viatris 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 Viatris 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 już leczone innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Lek Darunavir Viatris 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 Viatris

Kiedy nie stosować leku Darunavir Viatris

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub na rytonawir;
- 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 Viatris z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Darunavir Viatris należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Darunavir Viatris nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

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

U pacjentów przyjmujących lek Darunavir Viatris może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

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

Kiedy 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 wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku Darunavir Viatris.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek Darunavir Viatris 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 cierpi na **hemofilię**. Lek Darunavir Viatris może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używanych 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 któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Darunawir stosowano jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien poradzić się lekarza, czy może stosować Darunavir Viatris.

Dzieci

Nie należy stosować leku Darunavir Viatris u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek Darunavir Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem Darunavir Viatris. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku Darunavir Viatris z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek Darunavir Viatris 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)]. Nieprzeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku Darunavir Viatris i rytonawiru zwszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami

proteazy. W niektórych przypadkach może zająć konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku Darunavir Viatris może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenu* (zakażenia HIV);
- *ryfapentyna, ryfabutyna* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV).

Przyjmowanie leku Darunavir Viatris 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 naskórowych) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; Darunavir Viatris może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradolu z drospirenonem*. Darunawir może zwiększyć ryzyko podwyższonego stężenia potasu przez 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, ewerolimus, takrolimus, sirolimus* (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, nieswoistego zapalenia 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 konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, irynotekanu, nilotynibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafile, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C);
- *fentanyl, oksykodon, tramadol* (w leczeniu bólu);
- *fezoferdyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem Darunavir Viatris 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 iniekcji, silny i o krótkim działaniu, lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leków przeciwgrzybiczych). Worykonazol można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyne* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych);
- *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* (lek przeciw dnie moczanowej i rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, midazolamu* podawanego we wstrzyknięciach, *zolpidemu* (leki uspokajające)
- *perfenazyny, rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne).

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

Stosowanie leku Darunavir Viatris z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek Darunavir Viatris”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku Darunavir Viatris 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 Viatris.

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 obsługiwane maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku Darunavir Viatris wywołuje zawroty głowy.

Lek Darunavir Viatris zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co oznacza że lek zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Darunavir Viatris

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku Darunavir Viatris wraz z rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

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

Dawkowanie u młodzieży w wieku powyżej 3 lat, 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 Viatris i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile leku Darunavir Viatris tabletki oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

Masa ciała	Jedna dawka leku Darunavir Viatris 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

^az rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 15 kg, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała (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 Viatris i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę, lub 800 mg dla leku Darunavir Viatris i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile tabletek leku Darunavir Viatris oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko. Ze względu na fakt, że w sprzedaży dostępne są tabletki leku wykazujące różną siłę działania, lekarz przepisze odpowiednią kombinację w celu uzyskania właściwego dawkowania. Inne formy tego leku mogą być bardziej odpowiednie dla dzieci: należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie dwa razy na dobę

Masa ciała:	Jedna dawka wynosi:
15 do 30 kilogramów	375 miligramów leku Darunavir Viatris + 50 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
30 do 40 kilogramów	450 miligramów leku Darunavir Viatris + 60 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
powyżej 40kilogramów*	600 miligramów leku Darunavir Viatris + 100 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę

* Dla młodzieży w wieku powyżej 12 lat, ważącej co najmniej 40 kg lekarz prowadzący ustali czy można zastosować lek Darunavir Viatris 800 mg raz na dobę. Tej dawki nie można podać za pomocą tabletek zawierających 75 mg. Dostępne są inne moce leku Darunavir Viatris.

Dawkowanie raz na dobę

Masa ciała	Jedna dawka leku Darunavir Viatris 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

^az rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Wskazówki dotyczące stosowania leku Darunavir Viatris u dzieci:

- Dziecko musi przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek Darunavir Viatris nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru dwa razy na dobę lub raz na dobę. Jeśli zalecono przyjmowanie leku Darunavir Viatris 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 Viatris w trakcie posiłku. Lek Darunavir Viatris nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Dziecko musi połknąć tabletki popijając je wodą lub mlekiem.

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Pacjent wymaga innej dawki leku Darunavir Viatris, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 150 mg leku. Dostępne są inne moce leku Darunavir Viatris .

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku Darunavir Viatris zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

LUB

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

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

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze jednocześnie z rytonawirem. Darunavir Viatris nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku Darunavir Viatris rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku Darunavir Viatris wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek Darunavir Viatris z pokarmami. Darunavir Viatris nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.
- Lek Darunavir Viatris 75 mg i 150 mg, tabletki jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Darunavir Viatris

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Darunavir Viatris

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 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu leku Darunavir Viatris i rytonawiru

W przypadku wystąpienia wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po upływie ponad 4 godzin** od przyjęcia leku należy przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru dopiero o zwykłej godzinie.

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

Nie przerywać stosowania leku Darunavir Viatris bez konsultacji z lekarzem

Leki przeciw wirusowi HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet gdy nastąpi poprawa nie należy przerywać przyjmowania leku 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 któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku Darunavir Viatris. 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 moczu (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 raltegraviru), 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 Viatris.

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 skórno-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, kurcze 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 1000)

- 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, język obłożony;
- 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 mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;
- kryształy darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co Darunavir Viatris obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Dotyczy butelek: Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni.

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 Viatris

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletka zawiera 150 mg darunawiru.
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, karboksymetyloskrobia sodowa, hypromeloza, magnezu stearynian. Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany), tytanu dwutlenek (E171), makrogol i talk.

Jak wygląda lek Darunavir Viatris i co zawiera opakowanie

Darunavir Viatris 150 mg to białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z oznakowaniem „M” po jednej stronie i „DV2” po drugiej stronie tabletki.

Darunavir Viatris 150 mg jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających 240 tabletek oraz w plastikowych butelkach zawierających 60 i 240 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

Wytwórca

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Węgry

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlandia

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Ivepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l

Tel: + 39 (0) 2 612 46923

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Irlandia Północna)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Darunavir Viatris 300 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, farmaceuty lub pielęgniarki.
- 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 jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris zawiera substancję czynną darunawir. Darunavir Viatris to lek przeciwwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku Darunavir Viatris 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 Viatris 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 już leczone innymi lekami przeciwwretrowirusowymi.

Lek Darunavir Viatris 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 Viatris

Kiedy nie stosować leku Darunavir Viatris:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub na rytonawir;
- 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 Viatris z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Darunavir Viatris należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Darunavir Viatris nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

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

U pacjentów przyjmujących lek Darunavir Viatris może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

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

Kiedy 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 wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku Darunavir Viatris.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek Darunavir Viatris 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 cierpi na **hemofilię**. Lek Darunavir Viatris może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używanych 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 któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Darunawir stosowano jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien poradzić się lekarza, czy może stosować Darunavir Viatris.

Dzieci

Nie należy stosować leku Darunavir Viatris u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek Darunavir Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem Darunavir Viatris. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku Darunavir Viatris z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek Darunavir Viatris 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)]. Nieprzeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku Darunavir Viatris i rytonawiru zwszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami

proteazy. W niektórych przypadkach może zająć konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku Darunavir Viatris może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenu* (zakażenia HIV);
- *ryfapentyna, ryfabutyna* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV).

Przyjmowanie leku Darunavir Viatris 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 naskórných) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; Darunavir Viatris może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradolu z drospirenonem*. Darunawir 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, ewerolimus, takrolimus, sirolimus* (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, nieswoistego zapalenia 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 konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (stosowane w leczeniu uzależnienia od opiatów)
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, irynotekanu, nilotynibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafile, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C);
- *fentanyl, oksykodon, tramadol* (w leczeniu bólu);
- *fezoferdyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem Darunavir Viatris 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 iniekcji, silny i o krótkim działaniu, lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leków przeciwgrzybiczych). Worykonazol można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych);
- *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* (lek przeciw dnie moczanowej i rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, midazolamu* stosowanego we wstrzyknięciach, *zolpidemu* (leki uspokajające);
- *perfenazyny, risperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne).

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

Stosowanie leku Darunavir Viatris z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek Darunavir Viatris”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować darunawiru 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 Viatris.

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 obsługiwane maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku Darunavir Viatris wywołuje zawroty głowy.

Lek Darunavir Viatris zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co oznacza że lek zasadniczo jest ”wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Darunavir Viatris

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku Darunavir Viatris wraz z rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

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

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Pacjent wymaga innej dawki leku Darunavir Viatris, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 300 mg leku. Dostępne są inne moce leku Darunavir Viatris .

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku Darunavir Viatris zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

LUB

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

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

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze jednocześnie z rytonawirem. Darunavir Viatris nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować 300 mg leku Darunavir Viatris rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować 300 mg leku Darunavir Viatris wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek Darunavir Viatris z pokarmami. Darunavir Viatris nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.
- Lek Darunavir Viatris 75 mg i 150 mg, tabletki jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Dawkowanie u młodzieży w wieku powyżej 3 lat, 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 Viatris i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile leku Darunavir Viatris tabletki oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

Masa ciała	Jedna dawka leku Darunavir Viatris 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

^az rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 15 kg, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała (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 Viatris i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę, lub 800 mg dla leku Darunavir Viatris i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile tabletek leku Darunavir Viatris oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko. Ze względu na fakt, że w sprzedaży dostępne są tabletki leku wykazujące różną siłę działania, lekarz przepisze odpowiednią kombinację w celu uzyskania

właściwego dawkowania. Inne formy tego leku mogą być bardziej odpowiednie dla dzieci: należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie dwa razy na dobę

Masa ciała:	Jedna dawka wynosi:
15 do 30 kilogramów	375 miligramów leku Darunavir Viatris + 50 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
30 do 40 kilogramów	450 miligramów leku Darunavir Viatris + 60 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
powyżej 40 kilogramów*	600 miligramów leku Darunavir Viatris + 100 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę

* Dla młodzieży w wieku powyżej 12 lat, ważącej co najmniej 40 kg lekarz prowadzący ustali czy można zastosować lek Darunavir Viatris 800 mg raz na dobę. Tej dawki nie można podać za pomocą tabletek zawierających 75 mg. Dostępne są inne moce leku Darunavir Viatris.

Dawkowanie raz na dobę

Masa ciała	Jedna dawka leku Darunavir Viatris 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

^az rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Wskazówki dotyczące stosowania leku Darunavir Viatris u dzieci:

- Dziecko musi przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek Darunavir Viatris nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru dwa razy na dobę lub raz na dobę. Jeśli zalecono przyjmowanie leku Darunavir Viatris 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 Viatris w trakcie posiłku. Lek Darunavir Viatris 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 Viatris

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Darunavir Viatris

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 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu leku Darunavir Viatris i rytonawiru

W przypadku wystąpienia wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po upływie ponad 4 godzin** od przyjęcia leku należy przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru dopiero o zwykłej godzinie.

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

Nie przerywać stosowania leku Darunavir Viatris bez konsultacji z lekarzem

Leczenie zakażenia wirusem HIV prowadzi do lepszego samopoczucia, jednakże nawet w przypadku wystąpienia poprawy nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Nie przerywać stosowania leku Darunavir Viatris bez konsultacji z lekarzem

Leki przeciw HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet gdy nastąpi poprawa, nie należy przerywać przyjmowania leku 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 któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed zaleceniem leku Darunavir Viatris. 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 Viatris.

Innymi istotnymi klinicznie 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 skórno-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, kurcze 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 1000)

- 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, język obłożony;
- 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 mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;
- kryształy darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co Darunavir Viatris obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Dotyczy butelek: Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni.

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 Viatris

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletka zawiera 300 mg darunawiru.
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, karboksymetyloskrobia sodowa, hypromeloza, magnezu stearynian. Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany), tytanu dwutlenek (E171), makrogol i talk.

Jak wygląda lek Darunavir Viatris i co zawiera opakowanie

Darunavir Viatris 300 mg to białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z oznakowaniem „M” po jednej stronie i „DV3” po drugiej stronie tabletki.

Darunavir Viatris 300 mg jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających 30, 60 i 120 tabletek oraz w plastikowych butelkach zawierających 30 i 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

Wytwórca

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Węgry

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlandia

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l

Tel: + 39 (0) 2 612 46923

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Irlandia Północna)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Darunavir Viatris 400 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, farmaceuty lub pielęgniarki.
- 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 jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Darunavir Viatris

Darunavir Viatris zawiera substancję czynną darunawir. Darunavir Viatris to lek przeciwwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku Darunavir Viatris 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 Viatris 400 miligramów stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci (w wieku co najmniej 3 lat i masie ciała co najmniej 40 kg) zakażonych wirusem HIV oraz

- które wcześniej nie były leczone żadnymi innymi lekami przeciwwretrowirusowymi;
- u niektórych pacjentów, którzy stosowali wcześniej leki przeciwwretrowirusowe (lekarz to ustali)

Lek Darunavir Viatris należy przyjmować w skojarzeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru i innymi lekami przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Darunavir Viatris

Kiedy nie stosować leku Darunavir Viatris:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), lub na kobicystat lub rytonawir;
- 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 Viatris z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Darunavir Viatris należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Darunavir Viatris nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

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

U pacjentów przyjmujących lek Darunavir Viatris może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

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

Kiedy 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 wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku Darunavir Viatris.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek Darunavir Viatris 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 cierpi na **hemofilię**. Lek Darunavir Viatris może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używanych 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 któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Darunawir stosowano jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien poradzić się lekarza, czy może stosować Darunavir Viatris.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Darunavir Viatris u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek Darunavir Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem Darunavir Viatris. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku Darunavir Viatris z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek Darunavir Viatris 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)]. Nieprzeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku Darunavir Viatris i kobicytatu

lub rytonawiru zwszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. W niektórych przypadkach może zająć konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku Darunavir Viatris może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenu* (zakażenia HIV);
- *ryfapentyna, ryfabutyna* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV).

Przyjmowanie leku Darunavir Viatris 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 nasekowych) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; Darunavir Viatris może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradolu z drospirenonem*. Darunawir 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, ewerolimus, takrolimus, syrolimus* (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, nieswoistego zapalenia 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 konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, irynotekanu, nilotinibu, 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* (lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C);
- *fentanyl, oksykodon, tramadol* (w leczeniu bólu);
- *fezoferodyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem Darunavir Viatris 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);
- *alfentanilu* (do iniekcji, silny i o krótkim działaniu, lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leków przeciwgrzybiczych). Worykonazol można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyne* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych);
- *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* (lek przeciw dnie moczanowej i rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, midazolamu* stosowanego we wstrzyknięciach, *zolpidemu* (leki uspokajające)
- *perfenazyny, rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpyszotyczne)
- *metforminy* (stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2).

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

Stosowanie leku Darunavir Viatris z jedzeniem i pićm

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek Darunavir Viatris”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku Darunavir Viatris 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 Viatris.

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 prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku Darunavir Viatris wywołuje zawroty głowy.

Lek Darunavir Viatris zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co oznacza że lek zasadniczo jest ”wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Darunavir Viatris

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań 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 Viatris wraz z kobicystatem lub rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

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

W celu zastosowania schematu 800 mg raz na dobę należy używać tylko tabletek Darunavir Viatris 400 mg.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej nie przyjmowali leków przeciwwirusowych (lekarz prowadzący to określi)

Typowa dawka leku Darunavir Viatris wynosi 800 mg (2 tabletki zawierające po 400 mg leku Darunavir Viatris lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) raz na dobę.

Należy przyjmować lek Darunavir Viatris codziennie i zawsze razem z kobicystatem w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg oraz z jedzeniem. Lek Darunavir Viatris nie daje pożądanego efektu terapeutycznego, gdy podawany jest bez kobicystatu lub rytonawiru i bez jedzenia. Należy zjeść posiłek lub przekąsić coś do 30 minut przed przyjęciem leku Darunavir Viatris i kobicystatu lub rytonawiru. Rodzaj pokarmu nie ma tutaj znaczenia. Nawet w przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku Darunavir Viatris z kobicystatem lub rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować jednocześnie dwie tabletki po 400 mg raz na dobę (codziennie).
- Przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze jednocześnie ze 150 mg kobicystatu lub 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek Darunavir Viatris z pokarmem.
- Tabletki połykać popijając wodą lub mlekiem.
- Przyjmować inne leki przeciwko wirusowi HIV w skojarzeniu z lekiem Darunavir Viatris i kobicystatem lub rytonawirem zgodnie z zaleceniami lekarza.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej przyjmowali leki przeciwwirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 800 mg leku Darunavir Viatris (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) jednocześnie ze 150 mg kobicystatu lub 100 mg rytonawiru raz na dobę.

LUB

- 600 mg leku Darunavir Viatris (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku Darunavir Viatris zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

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

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat z rytonawirem i w wieku 12 lat lub starszych z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

- Typowa dawka leku Darunavir Viatris wynosi 800 mg (2 tabletki zawierające po 400 mg leku Darunavir Viatris lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) razem z rytonawirem 100 mg lub kobicystatem 150 mg raz na dobę.

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat z rytonawirem i w wieku 12 lat lub starszych z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 800 mg leku Darunavir Viatris (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru lub 150 mg kobicystatu raz na dobę.

LUB

- 600 mg leku Darunavir Viatris (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku Darunavir Viatris zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

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

Zalecenia dla dzieci w wieku powyżej 3 lat z rytonawirem i w wieku 12 lat lub starszych z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów

- Przyjmować dawkę 800 mg leku Darunavir Viatris (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) jednocześnie, raz na dobę, codziennie.
- Przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze jednocześnie z 100 mg rytonawiru lub 150 mg kobicystatu.
- Przyjmować lek Darunavir Viatris z pokarmem.
- Tabletki połykać popijając wodą lub mlekiem.
- Przyjmować inne leki przeciwko wirusowi HIV w skojarzeniu z lekiem Darunavir Viatris i rytonawirem lub kobicystatem zgodnie z zaleceniami lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Darunavir Viatris

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Darunavir Viatris

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 12 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu leku Darunavir Viatris i rytonawiru

W przypadku wystąpienia wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po upływie ponad 4 godzin** od przyjęcia leku należy przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru dopiero o zwykłej godzinie.

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

Nie przerywać stosowania leku Darunavir Viatris bez konsultacji z lekarzem

Leczenie zakażenia wirusem HIV prowadzi do lepszego samopoczucia, jednakże nawet w przypadku wystąpienia poprawy nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Po zastosowaniu leków anty-HIV pacjent może poczuć się lepiej. Nie wolno przerywać przyjmowania leku Darunavir Viatris, nawet jeśli pacjent poczuje się lepiej. Najpierw należy poradzić się lekarza.

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 któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed zaleceniem leku Darunavir Viartis. 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 raltegraviru), 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 Viartis.

Innymi istotnymi klinicznie 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 skórno, 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, kurcze 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 1000)

- 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, język obłożony;
- 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 mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;
- kryształy darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co Darunavir Viatris obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Dotyczy butelek: Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni.

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 Viatris

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletką zawiera 400 mg darunawiru.
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, karboksymetyloskrobia sodowa, hypromeloza, magnezu stearynian. Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany), tytanu dwutlenek (E171), makrogol i talk.

Jak wygląda lek Darunavir Viatris i co zawiera opakowanie

Darunavir Viatris 400 mg to białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z oznakowaniem „M” po jednej stronie i „DV4” po drugiej stronie tabletki.

Darunavir Viatris 400 mg jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających 30 i 60 tabletek oraz w plastikowych butelkach zawierających 60 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

Wytwórca

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Węgry

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlandia

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

George Borg Barthet Ltd.
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l
Tel: + 39 (0) 2 612 46923

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Irlandia Północna)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Darunavir Viatris 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, farmaceuty lub pielęgniarki.
- 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 jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Darunavir Viatris

Darunavir Viatris zawiera substancję czynną darunawir. Darunavir Viatris to lek przeciwwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku Darunavir Viatris 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 Viatris 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 już leczone innymi lekami przeciwwretrowirusowymi.

Lek Darunavir Viatris 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 Viatris

Kiedy nie stosować leku Darunavir Viatris:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub na rytonawir;
- 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 Viatris z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Darunavir Viatris należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Darunavir Viatris nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

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

U pacjentów przyjmujących lek Darunavir Viatris może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

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

Kiedy 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 wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku Darunavir Viatris.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek Darunavir Viatris 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 cierpi na **hemofilię**. Lek Darunavir Viatris może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używanych 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 któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Darunawir stosowano jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien poradzić się lekarza, czy może stosować Darunavir Viatris.

Dzieci

Nie należy stosować leku Darunavir Viatris u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek Darunavir Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem Darunavir Viatris. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku Darunavir Viatris z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek Darunavir Viatris 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)]. Nieprzeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku Darunavir Viatris i rytonawiru zwszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami

proteazy. W niektórych przypadkach może zająć konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku Darunavir Viatris może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenu* (zakażenia HIV);
- *ryfapentyna, ryfabutyna* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV).

Przyjmowanie leku Darunavir Viatris 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 naskórowych) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrel* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; Darunavir Viatris może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradolu z rospirenonem*. Darunawir 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, ewerolimus, takrolimus, sirolimus* (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, nieswoistego zapalenia 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 konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, irynotekanu, nilotynibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafile, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C);
- *fentanyl, oksykodon, tramadol* (w leczeniu bólu);
- *fezoferdyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem Darunavir Viatris 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 iniekcji, silny i o krótkim działaniu, lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leków przeciwgrzybiczych). Worykonazol można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyryny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych);
- *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* (lek przeciw dnie moczanowej i rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, midazolamu* stosowanego we wstrzyknięciach, *zolpidemu* (leki uspokajające)
- *perfenazyny, risperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne).

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

Stosowanie leku Darunavir Viatris z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek Darunavir Viatris”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować darunawiru 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 Viatris.

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 prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku Darunavir Viatris wywołuje zawroty głowy.

Lek Darunavir Viatris zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co oznacza że lek zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Darunavir Viatris

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku Darunavir Viatris wraz z rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

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

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Pacjent wymaga innej dawki leku Darunavir Viatris, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 600 mg leku. Dostępne są inne moce leku Darunavir Viatris .

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku Darunavir Viatris zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

LUB

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

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

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze jednocześnie z rytonawirem. Darunavir Viatris nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku Darunavir Viatris rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku Darunavir Viatris wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek Darunavir Viatris z pokarmami. Darunavir Viatris nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.
- Lek Darunavir Viatris 75 mg i 150 mg, tabletki jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Dawkowanie u młodzieży w wieku powyżej 3 lat, 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 Viatris i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile leku Darunavir Viatris tabletki oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

Masa ciała	Jedna dawka leku Darunavir Viatris 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

^az rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 15 kg, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała (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 Viatris i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę, lub 800 mg dla leku Darunavir Viatris i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile tabletek leku Darunavir Viatris oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko. Ze względu na fakt, że w sprzedaży dostępne są tabletki leku wykazujące różną siłę działania, lekarz przepisze odpowiednią kombinację w celu uzyskania

właściwego dawkowania. Inne formy tego leku mogą być bardziej odpowiednie dla dzieci: należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie dwa razy na dobę

Masa ciała:	Jedna dawka wynosi:
15 do 30 kilogramów	375 miligramów leku Darunavir Viatris + 50 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
30 do 40 kilogramów	450 miligramów leku Darunavir Viatris + 60 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
powyżej 40 kilogramów*	600 miligramów leku Darunavir Viatris + 100 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę

* Dla młodzieży w wieku powyżej 12 lat, ważącej co najmniej 40 kg lekarz prowadzący ustali czy można zastosować lek Darunavir Viatris 800 mg raz na dobę. Tej dawki nie można podać za pomocą tabletek zawierających 75 mg. Dostępne są inne moce leku Darunavir Viatris.

Dawkowanie raz na dobę

Masa ciała	Jedna dawka leku Darunavir Viatris 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

^az rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Wskazówki dotyczące stosowania leku Darunavir Viatris u dzieci:

- Dziecko musi przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek Darunavir Viatris nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru dwa razy na dobę lub raz na dobę. Jeśli zalecono przyjmowanie leku Darunavir Viatris 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 Viatris w trakcie posiłku. Lek Darunavir Viatris 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 Viatris

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Darunavir Viatris

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 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu leku Darunavir Viatris i rytonawiru

W przypadku wystąpienia wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po upływie ponad 4 godzin** od przyjęcia leku należy przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru dopiero o zwykłej godzinie.

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

Nie przerywać stosowania leku Darunavir Viatris bez konsultacji z lekarzem

Leki przeciw HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet gdy nastąpi poprawa, nie należy przerywać przyjmowania leku 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 któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed zaleceniem leku Darunavir Viatris. 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 Viatris.

Innymi istotnymi klinicznie 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 skórno-mrowienie, 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, kurcze 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 1000)

- 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, palpacje;
- 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, język obłożony;
- 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 mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;
- kryształy darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co Darunavir Viatris obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Dotyczy butelek: Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 100 dni.

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 Viatris

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletkę zawiera 600 mg darunawiru.
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, karboksymetyloskrobia sodowa, hypromeloza, magnezu stearynian. Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany), tytanu dwutlenek (E171), makrogol i talk.

Jak wygląda lek Darunavir Viatris i co zawiera opakowanie

Darunavir Viatris 600 mg to białe lub białawe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, oznaczone „M” po jednej stronie i „DV5” po drugiej stronie tabletki.

Darunavir Viatris 600 mg jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających 30 i 60 tabletek oraz w plastikowych butelkach zawierających 30, 60 i 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

Wytwórca

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Węgry

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlandia

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

ViatriS ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

ViatriS Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

ViatriS OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

ViatriS Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

ViatriS Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

ViatriS Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

ViatriS Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

ViatriS Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

ViatriS Italia S.r.l
Tel: + 39 (0) 2 612 46923

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

ViatriS SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

ViatriS AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

ViatriS Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

ViatriS Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

ViatriS d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

ViatriS Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

ViatriS Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

ViatriS AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Irlandia Północna)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Darunavir Viatris 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, farmaceuty lub pielęgniarki.
- 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 jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris zawiera substancję czynną darunawir. Darunavir Viatris to lek przeciwwirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku Darunavir Viatris polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapażenia na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek Darunavir Viatris stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci (w wieku co najmniej 3 lat i masie ciała co najmniej 40 kg) zakażonych wirusem HIV oraz

- które wcześniej nie były leczone żadnymi innymi lekami przeciwwirusowymi;
- u niektórych pacjentów, którzy stosowali wcześniej leki przeciwwirusowe (lekarz to ustali)

Lek Darunavir Viatris należy przyjmować w skojarzeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru i innymi lekami przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Darunavir Viatris

Kiedy nie stosować leku Darunavir Viatris:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub na kobicystat lub rytonawir;
- 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 Viatris z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Darunavir Viatris należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Darunavir Viatris nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV.

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

U pacjentów przyjmujących lek Darunavir Viatris może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

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

Kiedy 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 wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku Darunavir Viatris.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek Darunavir Viatris 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 cierpi na **hemofilię**. Lek Darunavir Viatris może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używanych 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 któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku

Darunawir stosowano jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien poradzić się lekarza, czy może stosować Darunavir Viatris.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Darunavir Viatris 800 mg tabletki powlekane u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 40 kilogramów.

Lek Darunavir Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem Darunavir Viatris. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku Darunavir Viatris z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek Darunavir Viatris 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)]. Nieprzeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku Darunavir Viatris i kobicystatu lub rytonawiru z wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w

skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. W niektórych przypadkach może zająć konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku Darunavir Viatris może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenu* (zakażenia HIV);
- *ryfapentyna, ryfabutyna* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV).

Przyjmowanie leku Darunavir Viatris 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 naskórnokrwiozących) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; Darunavir Viatris może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradolu z drospirenonem*. Darunawir może zwiększyć 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, ewerolimus, takrolimus, sirolimus* (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, nieswoistego zapalenia 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 konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimus, 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 zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C);
- *fentanyl, oksykodon, tramadol* (w leczeniu bólu);
- *fezoferdyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem Darunavir Viatris 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);
- *alfentanilu* (do iniekcji, silny i o krótkim działaniu, lek przeciwbólowy, który jest stosowany w procedurach chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leków przeciwgrzybiczych). Worykonazol można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyli* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych);
- *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* (lek przeciw dnie moczanowej oraz rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, midazolamu* stosowanego we wstrzyknięciach, *zolpidemu* (leki uspokajające);
- *rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne);
- *metforminy* (stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2).

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

Stosowanie leku Darunavir Viatris z jedzeniem i pić

Patrz punkt 3 „Jak stosować lek Darunavir Viatris”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku Darunavir Viatris z rytonawirem bez specjalnego zalecenia lekarza.

Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku Darunavir Viatris z kobicystatem.

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

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 obsługiwane maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku Darunavir Viatris wywołuje zawroty głowy.

Lek Darunavir Viatris zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co oznacza że lek zasadniczo jest „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Darunavir Viatris

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań 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 Viatris wraz z kobicystatem lub rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

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

Tabletki Darunavir Viatris 800 mg są przeznaczone wyłącznie do stosowania raz na dobę.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej nie przyjmowali leków przeciwwirusowych (lekarz prowadzący to określi)

Typowa dawka leku Darunavir Viatris wynosi 800 mg (2 tabletki zawierające po 400 mg leku Darunavir Viatris lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) raz na dobę.

Należy przyjmować lek Darunavir Viatris codziennie i zawsze razem z kobicystatem w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg oraz z jedzeniem. Lek Darunavir Viatris nie daje pożądanego efektu terapeutycznego, gdy podawany jest bez kobicystatu lub rytonawiru i bez jedzenia. Należy zjeść posiłek lub przekąsić coś do 30 minut przed przyjęciem leku Darunavir Viatris i kobicystatu lub rytonawiru. Rodzaj pokarmu nie ma tutaj znaczenia. Nawet w przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku Darunavir Viatris z kobicystatem lub rytonawirem bez konsultacji z lekarzem.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować jednocześnie jedną tabletkę 800 mg raz na dobę (codziennie).
- Przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze jednocześnie ze 150 mg kobicystatu lub 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek Darunavir Viatris z pokarmem.
- Tabletkę połykać popijając wodą lub mlekiem.
- Przyjmować inne leki przeciwko wirusowi HIV w skojarzeniu z lekiem Darunavir Viatris i kobicystatem lub rytonawirem zgodnie z zaleceniami lekarza..

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej przyjmowali leki przeciwwirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 800 mg leku Darunavir Viatris (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) jednocześnie ze 150 mg kobicystatu lub 100 mg rytonawiru raz na dobę.

LUB

- 600 mg leku Darunavir Viatris (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku Darunavir Viatris zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

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

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat z rytonawirem i w wieku 12 lat lub starszych z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

- Typowa dawka leku Darunavir Viatris wynosi 800 mg (2 tabletki zawierające po 400 mg leku Darunavir Viatris lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) razem z rytonawirem 100 mg lub kobicystatem 150 mg raz na dobę.

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat z rytonawirem i w wieku 12 lat lub starszych z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 800 mg leku Darunavir Viatris (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru lub 150 mg kobicystatu raz na dobę.

LUB

- 600 mg leku Darunavir Viatris (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 300 mg lub 1 tabletkę leku Darunavir Viatris zawierającą 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

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

Zalecenia dla dzieci w wieku powyżej 3 lat z rytonawirem i w wieku 12 lat lub starszych z kobicystatem, ważących co najmniej 40 kilogramów

- Przyjmować dawkę 800 mg leku Darunavir Viatris (2 tabletki leku Darunavir Viatris zawierające 400 mg lub 1 tabletkę zawierającą 800 mg) jednocześnie, raz na dobę, codziennie.
- Przyjmować lek Darunavir Viatris zawsze jednocześnie z 100 mg rytonawiru lub 150 mg kobicystatu.
- Przyjmować lek Darunavir Viatris z pokarmem.
- Tabletki połykać popijając wodą lub mlekiem.
- Przyjmować inne leki przeciwko wirusowi HIV w skojarzeniu z lekiem Darunavir Viatris i rytonawirem lub kobicystatem zgodnie z zaleceniami lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Darunavir Viatris

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Darunavir Viatris

Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 12 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć kobicystat lub rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 12 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu leku Darunavir Viatris i rytonawiru

W przypadku wystąpienia wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po upływie ponad 4 godzin** od przyjęcia leku należy przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Viatris i rytonawiru dopiero o zwykłej godzinie.

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

Nie przerywać stosowania leku Darunavir Viatris bez konsultacji z lekarzem

Leki przeciw HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet gdy nastąpi poprawa, nie należy przerywać przyjmowania leku 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 zaleceniem leku Darunavir Viatris. 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 moczu (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 raltegraviru), świadek. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy skontaktować się z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku Darunavir Viatris.

Innymi istotnymi klinicznie 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 skórno-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, kurcze 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 1000)

- 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, język obłożony;
- 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 mogą być obserwowane w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek;
- kryształy darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co Darunavir Viatris obejmują:

- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Dotyczy blisterów pokrytych z jednej strony tworzywem sztucznym, a z drugiej aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Dotyczy blisterów pokrytych z obu stron aluminium: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Dotyczy butelek: Po otwarciu zawartość należy zużyć w ciągu 90 dni. Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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 Viatris

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletką zawiera 800 mg darunawiru.
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, karboksymetyloskrobia sodowa, hypromeloza, magnezu stearynian. Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany), tytanu dwutlenek (E171), makrogol i talk.

Jak wygląda lek Darunavir Viatris i co zawiera opakowanie

Darunavir Viatris 800 mg to białe lub białawe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, oznaczone „M” po jednej stronie i „DV8” po drugiej stronie tabletki.

Darunavir Viatris 800 mg jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających 30 tabletek oraz w plastikowych butelkach zawierających 30, 60 i 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

Wytwórca

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Węgry

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlandia

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l

Tel: + 39 (0) 2 612 46923

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Irlandia Północna)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

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