ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 100 mg/ml zawiesina doustna.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny zawiera 100 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219) 3,43 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Biała lub prawie biała, nieprzezroczysta zawiesina

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy PREZISTA, stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych, oraz dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat i masie ciała co najmniej 15 kg (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy PREZISTA, stosowany w skojarzeniu z kobicystatem, jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.2).

Decydując się na rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub 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 produktu leczniczego PREZISTA powinny dostarczyć wyniki badań genotypu i fenotypu (jeśli są dostępne), a także dotychczasowy przebieg leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej, mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym PREZISTA 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 leczniczy PREZISTA 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 produktem leczniczym PREZISTA 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.

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA wynosi 800 mg raz na dobę, przyjmowane razem kobicystatem 150 mg raz na dobę lub z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę z jedzeniem.

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z jedzeniem.

Schemat produktu leczniczego PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę z kobicystatem 150 mg raz na dobę lub z rytonawirem 100 mg raz na dobę z jedzeniem, można zastosować u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi < 100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi ≥ 100 x 10^6/l.
* mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V.

Gdy niedostępna jest ocena genotypu HIV-1, zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z jedzeniem.

Stosowanie produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej
W poniższej tabeli przedstawiono, zależną od masy ciała, dawkę produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru u dzieci i młodzieży. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z produktem leczniczym PREZISTA u dzieci i młodzieży w wieku ponizej 18 lat.

Zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru dla dzieci i młodzieży (w wieku 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 (6 ml) produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg (6,8 ml)[b] produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę

[a] rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml
[b] zaokrąglono w celu wygodnego podawania zawiesiny

Stosowanie produktu leczniczego PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową.
Zwykle zalecane jest przyjmowanie produktu leczniczego PREZISTA dwa razy na dobę, razem z rytonawirem i jedzeniem.

Schemat przyjmowania produktu leczniczego PREZISTA raz na dobę z rytonawirem i z jedzeniem można stosować u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji (DRV-RAM)* związanych z opornością na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi < 100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi ≥ 100 x 10^6/l.
* mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V.

Poniższa tabela przedstawia dawkowanie produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru u dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała. Zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA 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). Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z produktem leczniczym PREZISTA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Zalecana dawka produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru [a] dla dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), którzy zostali poddani wcześniej terapii		
Masa ciała (kg)	**Dawka (raz na dobę z jedzeniem)**	**Dawka (dwa razy na dobę z jedzeniem)**
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg (6 ml) produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę	380 mg (3,8 ml) produktu leczniczego PREZISTA/50 mg (0,6 ml) rytonawiru dwa razy na dobę
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg (6,8 ml)[b] produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę	460 mg (4,6 ml) produktu leczniczego PREZISTA/60 mg (0,8 ml) rytonawiru dwa razy na dobę
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru raz na dobę	600 mg (6 ml) produktu leczniczego PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawiru dwa razy na dobę

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

[b] zaokrąglono w celu wygodnego podawania zawiesiny

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 PREZISTA/rytonawir raz na dobę, a u dzieci i młodzieży, u których stosowano wcześniej terapię inhibitorem proteazy HIV, zaleca się przyjmowanie schematu produktów leczniczych PREZISTA/rytonawir dwa razy na dobę.

Produkt leczniczy PREZISTA, zawiesina doustna, można także stosować u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek PREZISTA. Produkt PREZISTA jest także dostępny w postaci tabletek powlekanych 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg i 800 mg.

Pominięcie dawki
Poniższe wytyczne są oparte na okresie półtrwania darunawiru w obecności kobicystatu lub rytonawiru i około 12-godzinnych przerwach w dawkowaniu (dawkowanie dwa razy na dobę) lub około 24-godzinnych przerwach w dawkowaniu (dawkowanie raz na dobę).

- Dawkowanie dwa razy na dobę: w przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu leczniczego PREZISTA i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe, wraz z posiłkiem. Jeśli stwierdzono to później niż po 6 godzinach od zwykłej pory przyjmowania leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.
- Dawkowanie raz na dobę: w przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu leczniczego PREZISTA i (lub) kobicystatu lub rytonawiru upłynęło nie więcej niż 12 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu leczniczego PREZISTA i kobicystatu lub rytonawiru tak szybko, jak to możliwe, wraz z posiłkiem. Jeśli stwierdzono to później niż po 12 godzinach od zwykłej pory przyjmowania leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt leczniczy PREZISTA 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 produktu leczniczego PREZISTA 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 produktu leczniczego PREZISTA 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 oraz umiarkowane zmniejszenie klirensu kreatyniny. 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, dyzoproksyl tenofowiru (w postaci fumaranu, fosforanu lub bursztynianu) lub dipiwoksyl adefowiru.

Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

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

Schematy dawkowania produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru w zależności od masy ciała podano w tabelach powyżej. Nie ustalono w tej populacji pacjentów dawki kobicystatu, jaką należy stosować razem z produktem leczniczym PREZISTA.

Ciąża i połóg
Nie ma konieczności dostosowywania dawki darunawiru/rytonawiru w czasie ciąży lub połogu.
W czasie ciąży produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir 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 produktem leczniczym PREZISTA/kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym PREZISTA z kobicystatem, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć produkt leczniczy PREZISTA z rytonawirem.

Sposób podania
Należy poinstruować pacjentów, aby przyjmowali produkt leczniczy PREZISTA 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).

Produkt leczniczy PREZISTA w postaci zawiesiny podaje się doustnie. Należy energicznie wstrząsnąć butelką przed każdym podaniem. Nie należy używać załączonej pipety do innych produktów leczniczych.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Skojarzone stosowanie z wymienionymi poniżej produktami leczniczymi, 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 lub 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 wydalanie 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.:
- alfuzosyna;
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna;
- astemizol, terfenadyna;
- kolchicyna, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
- elbaswir z grazoprewirem;
- cyzapryd;
- dapoksetyna;
- domperydon;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5);

- syldenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil;
- symwastatyna, lowastatyna, lomitapid (patrz punkt 4.5).
- dabigatran, tikagrelor (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

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

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

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego PREZISTA 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 produkt leczniczy PREZISTA/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 produktem leczniczym PREZISTA/kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym PREZISTA z kobicystatem, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia

(patrz punkty 4.2 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć produkt leczniczy PREZISTA z małą dawką rytonawiru.

Pacjenci w podeszłym wieku
Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego PREZISTA u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem leczniczym PREZISTA 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 toksyczno-rozpływnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego PREZISTA 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 produkty lecznicze PREZISTA/rytonawir + raltegrawir, w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkty lecznicze PREZISTA/rytonawir bez raltegrawiru lub raltegrawir bez produktu leczniczego PREZISTA (patrz punkt 4.8).

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

Hepatotoksyczność
Podczas stosowania produktu leczniczego PREZISTA 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 produktu PREZISTA/rytonawir, 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 produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, 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 produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z

kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby
Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu leczniczego PREZISTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego PREZISTA 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 dyzoproksyl tenofowiru 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 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 produktu leczniczego PREZISTA 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 któregokolwiek jednocześnie stosowanego produktu leczniczego były dostosowywane podczas stosowania rytonawiru jako wzmacniacza farmakokinetycznego. W tych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanego leku.

Skojarzenie efawirenzu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym (C_{min}) darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA, należy zastosować schemat dawkowania produktu leczniczego PREZISTA z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 75 mg, 150 mg i 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 punkty 4.3 i 4.5).

Produkt leczniczy PREZISTA, zawiesina doustna, zawiera parahydroksybenzesan sodu metylu (E219), który może powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione).

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

Produkty lecznicze 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, boceprewir,flutykazon 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 transportowanymi przez P-gp może spowodować zwiększenie ekspozycji układowej na te produkty lecznicze, 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 zwiększona ekspozycja układowa wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu rytonawiru, łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. 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 jednoczesne podawanie z substratami tych transporterów może skutkować zwiększeniem stężeń tych substancji w osoczu (np. eteksylat dabigatranu, digoksyna, statyny i bozentan; patrz tabela interakcji poniżej).

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony kobicystatem
Zalecenia dla darunawiru wzmocnionego rytonawirem dotyczą również darunawiru wzmocnionego kobicystatem w odniesieniu do substratów CYP3A4, CYP2D6, glikoproteiny-P, OATP1B1 i OATP1B3 (patrz przeciwwskazania i zalecenia przedstawione powyżej). Kobicystat w dawce 150 mg, podawany z darunawirem w dawce 800 mg raz na dobę, wzmacnia parametry farmakokinetyczne darunawiru porównywalnie do rytonawiru (patrz punkt 5.2).

W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie indukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1. Dodatkowe informacje, 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. 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. 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 produktu leczniczego PREZISTA, podawanego w skojarzeniu

z małą dawką rytonawiru lub kobicystatem, używany jest termin „wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA”

Poniższa lista przykładów interakcji lekowych nie jest wyczerpująca, dlatego należy zapoznać się z charakterystyką każdego leku podawanego jednocześnie z produktem PREZISTA, 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**
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
Inhibitory transferu łańcucha integrazy		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC ↓ 22% dolutegrawir C_{24h} ↓38% dolutegrawir C_{max} ↓ 11% darunawir ↔* * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z 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. Wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C_{min} ND dydanozyna C_{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↔ darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA, który przyjmuje się podczas posiłku.
Dyzoproksyl tenofowiru 245 mg jeden raz na dobę‡	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C_{min} ↑ 37% tenofowir C_{max} ↑ 24% #darunawir AUC ↑ 21% #darunawir C_{min} ↑ 24% # darunawir C_{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA 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. Produkt leczniczy PREZISTA podawany jednocześnie z kobicystatem zmniejsza klirens kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4, jeśli klirens kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki dyzoproksylu tenofowiru.

Emtrycytabina / alafenamid tenofowiru	Alafenamid tenofowiru ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.
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 udziału CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, a innymi lekami z grupy NRTI.	Wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki. Produkt leczniczy PREZISTA, podawany jednocześnie z kobicystatem, zmniejsza klirens kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4, jeśli klirens kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki emtrycytabiny lub lamiwudyny.
NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C_{min} ↑ 17% efawirenz C_{max} ↑ 15% [#]darunawir AUC ↓ 13% [#]darunawir C_{min} ↓ 31% [#] darunawir C_{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenzu, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenzu przy skojarzonym podawaniu produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenzu ze schematem produkty lecznicze PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawir, należy zastosować schemat PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego podawania z produktem PREZISTA/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 produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z produktem PREZISTA/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 produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z produktem leczniczym PREZISTA/kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C_{min} ↑ 178% rylpiwiryna C_{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↓ 11% darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.
Inhibitory proteazy HIV (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru) [†]		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C_{min} ↑ 52% atazanawir C_{max} ↓ 11% [#]darunawir AUC ↔ [#]darunawir C_{min} ↔ [#] darunawir C_{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki. Nie należy stosować produktu leczniczego PREZISTA z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym, wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego 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 indynawir/rytonawir 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli produkt leczniczy PREZISTA 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 produktu leczniczego PREZISTA z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym, wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↓ 26% #darunawir C_{min} ↓ 42% # darunawir C_{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C_{min} ↓ 18% # sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1 000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem. Nie należy stosować produktu leczniczego PREZISTA z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym, wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego 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 wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C_{min} ND marawirok C_{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i alfuzosyny jest przeciwwskazane. (patrz punkt 4.3).
LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanyl	Nie badano. Alfentanyl jest metabolizowany przy udziale CYP3A i dlatego może być hamowany przez wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA.	Jednoczesne stosowanie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może wymagać zmniejszenia dawki alfentanylu i obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.

LEKI PRZECIWDŁAWICOWE / PRZECIWARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocnionony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększał stężenia leków przeciwarytmicznych [hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6]	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwarytmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA. Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA 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 przeciwwirusową z zastosowaniem wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA. 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 produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny- P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z ChPL klarytromycyny w celu ustalenia dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban, Edoksaban, Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny-P).	Nie zaleca się skojarzonego stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i tych leków przeciwzakrzepowych.
Dabigatran Tikagrelor	Nie badano. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może prowadzić do znacznego zwiększenia ekspozycji na dabigatran lub tikagrelor.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z dabigatranem lub tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Zaleca się stosowanie innych leków przeciwpłytkowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).

Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetyki (indukcja enzymów CYP450)	Produktu leczniczy PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami. Stosowanie tych leków z produktem leczniczym PREZISTA/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 produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania produktu leczniczego PREZISTA 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 produktem leczniczym PREZISTA/rytonawir. Stosowanie karbamazepiny z produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną podczas skojarzonego stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z klonazepamem.

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C_{min} ↓ 37% paroksetyna C_{max} ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔ # darunawir C_{max} ↔	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, zaleca się dobierane dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej.
Sertralina 50 mg raz na dobę	sertralina AUC ↓ 49% sertralina C_{min} ↓ 49% sertralina C_{max} ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↓ 6% # darunawir C_{max} ↔ W przeciwieństwie do danych dotyczących produktu leczniczego PREZISTA/rytonawiru, PREZISTA/kobicystat może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	
Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina	Nie badano. Na podstawie teoretycznych rozważań oczekuje się, że produkt leczniczy PREZISTA, wzmocniony kobicystatem, będzie zwiększać stężenia metforminy w osoczu (hamowanie MATE 1)	Zaleca się dokładną obserwację pacjenta i dostosowanie dawki metforminy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem (nie dotyczy produktu leczniczego PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem)
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperydon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperydonu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (indukcja enzymów CYP450) Stężenie worykonazolu może zwiększać się lub zmniejszać, gdy jest podawany z produktem leczniczym PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem (hamowanie enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, chyba, że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol	Nie badano. Wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru [hamowanie CYP3A i (lub) P-gp]	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie należy przekraczać dawki itrakonazolu 200 mg na dobę.
Klotrymazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC_{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)	
LEKI PRZECIW DNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może zwiększyć narażenie na kolchicynę [hamowanie CYP3A i (lub) P-gp]	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek podawanie kolchicyny w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C_{min} ↔ dihydroartemizynina C_{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C_{min} ↑ 126% lumefantryna C_{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↓ 13% darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia 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 wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i ryfapentyny. Skojarzone podawanie ryfampicyny i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C_{min}** ↑ ND ryfabutyna C_{max}** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-*O*-deacetylo- metabolit) Badanie dotyczące interakcji wykazało porównywalną dzienną ekspozycję układową na ryfabutynę w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), przy czym wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycję 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 produktu leczniczego PREZISTA, stosowanym 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 skojarzenie z produktem leczniczym PREZISTA 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 produktu leczniczego PREZISTA/rytonawir, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia produktu leczniczego PREZISTA/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 ryfabutyny z produktem PREZISTA/kobicystatem
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotynib Winblastyna Winkrystyna Ewerolimus Irynotekan	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu (hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem PREZISTA, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych ze wzmocnionym produktem PREZISTA. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i wzmocnionego produktu PREZISTA.

LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt PREZISTA będzie zwiększać stężenia tego leku przeciwpsychotycznego w osoczu (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu PREZISTA i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Rysperydon Tiorydazyna Lurazydon Pimozyd Sertindol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA 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 ze wzmocnionym produktem PREZISTA. Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i lurazydonu, pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas stosowania wzmocnionego produktu PREZISTA jednocześnie z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych. Należy rozważyć mniejszą dawkę antagonisty.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt PREZISTA 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 ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA.

KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	Flutikazon: w badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu. Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć przy jednoczesnym podawaniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i kortykosteroidów metabolizowanych przy udziale CYP3A (np. propionianu flutikazonu lub innych kortykosteroidów wziewnych lub donosowych) może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przy udziale CYP3A jest niezalecane chyba, że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a pacjent będzie obserwowany pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów mniej zależnych od metabolizmu CYP3A np. beklometazonu podawanego wziewnie lub donosowo, szczególnie przy długotrwałej terapii.
Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA 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 leczniczym PREZISTA, stosowanym z rytonawirem w małych dawkach. Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z kobicystatem i bozentanem.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
inhibitory proteazy NS3-4A		
Elbaswir/grazoprewir	Wzmocniony produkt PREZISTA może zwiększać ekspozycję na grazoprewir (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Stosowanie wzmocnionego produktu PREZISTA z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C_{min} ↓ 35% boceprewir C_{max} ↓ 25% darunawir AUC ↓ 44% darunawir C_{min} ↓ 59% darunawir C_{max} ↓ 36%	Nie zaleca się skojarzonego podawania wzmocnionego produktu PREZISTA z boceprewirem
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir (hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z glekaprewirem/pibrentaswirem.

Symeprewir	symeprewir AUC ↑ 159% symeprewir C_{min} ↑ 358% symeprewir C_{max} ↑ 79% darunawir AUC ↑ 18% darunawir C_{min} ↑ 31% darunawir C_{max} ↔ Dawka symeprewiru w tym badaniu interakcji wyniosła 50 mg podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem/rytonawirem, w porównaniu z dawką 150 mg w grupie stosującej monoterapię symeprewirem.	Nie zaleca się skojarzonego podawania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z symeprewirem.
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca *(Hypericum perforatum)*	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie w osoczu darunawiru lub jego wzmacniaczy farmakokinetyki (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z produktami zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ 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 ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C_{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C_{max} ↑ ≈2 krotnie [#] darunawir/rytonawir atorwastatyna AUC ↑ 290% [Ω] atorwastatyna C_{max} ↑ 319% [Ω] atorwastatyna C_{min} ND [Ω] [Ω] z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie atorwastatyny ze wzmocnionym produktem PREZISTA, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81%[¶] prawastatyna C_{min} ND prawastatyna C_{max} ↑ 63% [¶] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.

Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastyna AUC ↑ 48%‖ rozuwastyna C_{max} ↑ 144%‖ ‖ na podstawie opublikowanych danych z darunawirem z rytonawirem rozuwastyna AUC ↑ 93%§ rozuwastyna C_{max} ↑ 277%§ rozuwastyna C_{min} ND§ § z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, 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 produkt leczniczy PREZISTA będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H_2		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔ # darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu PREZISTA z antagonistami receptora H_2 nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania wzmocnionego produktu PREZISTA (hamowanie CYP3A)	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie. Nie zaleca się skojarzonego podawania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i ewerolimusu.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania wzmocnionego produktu PREZISTA z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C_{min} ↓ 15% R(-) metadon C_{max} ↓ 24% Produkt leczniczy PREZISTA/kobicystat może, w przeciwieństwie, zwiększać stężenie metadonu w osoczu (Patrz ChPL kobicystatu)	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu PREZISTA z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania, może być konieczne dostosowanie dawki metadonu. W związku z tym, zaleca się obserwację kliniczną, 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 ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, lecz zaleca się staranne monitorowanie, celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę) Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 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 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 razem z produktem leczniczym PREZISTA stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen. Pacjentki stosujące estrogen w ramach hormonalnej terapii zastępczej należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów. Podczas skojarzonego stosowania produktu PREZISTA z produktem zawierającym drospirenon, zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegolu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.
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 produktem leczniczym PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru.	Skojarzone leczenie awanafilem i wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA. Jeśli wskazane jest, aby wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA 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 wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilu lub tadalafilu (hamowanie CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA. 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 ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego ze wzmocnionym produktem PREZISTA.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔ # darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI SEDATYWNE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralnie) Zolpidem	Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków.	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i rozważenie mniejszych ich dawek.
Midazolam (doustnie) Triazolam	Jeśli podaje się parenteralną postać midazolamu jednocześnie ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA, 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.	Jeśli wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA 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 wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z triazolamem lub podawanym doustnie midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

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

[#] Badania przeprowadzano z zastosowaniem mniejszej niż zalecana dawki darunawiru lub z innym schematem dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie).

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak podczas leczenia produktem PREZISTA 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 obsługiwania 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 produktem PREZISTA/rytonawir 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 produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Nudności miały łagodne nasilenie. Nie rozpoznano nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii produktami leczniczymi PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

W trakcie badania klinicznego fazy 3 GS-US-216-130 z zastosowaniem darunawiru/kobicystatu (N = 313 wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów), 66,5 % osób doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego. Średni czas leczenia wyniósł 58,4 tygodnie. 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 (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
niezbyt często	wirus opryszczki

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
rzadko	zwiększenie liczby eozynofili we krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
Zaburzenia endokrynologiczne	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
często	cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Zaburzenia psychiczne	
często	bezsenność
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
Zaburzenia oka	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
rzadko	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	
niezbyt często	zawroty głowy
Zaburzenia serca	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpitacje
Zaburzenia naczyniowe	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
rzadko	wyciek wodnisty z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej

niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach
rzadko	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata
nieznana	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
rzadko	sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
rzadko	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, uczucia gorąca, drażliwość, ból
rzadko	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych stosujących darunawir/kobicystat

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
często	nadwrażliwość (na lek)
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
często	jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglycerydemia, hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne	
często	nietypowe sny
Zaburzenia układu nerwowego	
bardzo często	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
bardzo często	biegunka, nudności
często	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, niestrawność, wzdęcia, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych
niezbyt często	ostre zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
niezbyt często	zapalenie wątroby*, cytolityczne zapalenie wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
bardzo często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa, świądowa, uogólniona i alergiczne zapalenie skóry)
często	obrzęk naczynioruchowy, świąd, pokrzywka
rzadko	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi*, zespół Stevensa-Johnsona*
nieznana	martwica toksyczno-rozpływna naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
często	ból mięśni
niezbyt często	martwica kości*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
niezbyt często	ginekomastia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często	zmęczenie
niezbyt często	astenia
Badania diagnostyczne	
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.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

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

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

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

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

- 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którym podawano produkt PREZISTA w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 21 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 10 kg do < 20 kg (16 uczestników z masą od 15 do <20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 12 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA 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 produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego PREZISTA. Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu leczniczego PREZISTA 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 dializa mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

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 wirusologiczna odpowiedź na produkt leczniczy PREZISTA 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*) EC_{50} darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirusologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący, odpowiednio, 10 i 40. Izolaty z wyjściowym FC ≤ 10 są wrażliwe; izolaty z FC > 10 do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z FC > 40 są oporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

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

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

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

	ARTEMIS Tydzień 192.	ODIN Tydzień 48.		TITAN Tydzień 48.
	PREZISTA/ryto-nawir 800/100 mg raz na dobę N=343	PREZISTA/ryto-nawir 800/100 mg raz na dobę N=294	PREZISTA/ryto-nawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	PREZISTA/ryto-nawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych[a], n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje[b] w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25

[a] zgodnie z algorytmem *TLOVR non-VF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej 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

Stwierdzono małą częstość rozwoju opornego wirusa HIV-1 u pacjentów niestosujących wcześniej terapii ART, leczonych po raz pierwszy darunawirem/kobicystatem raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami ART, oraz u pacjentów, którzy stosowali wcześniej terapię ART bez mutacji RAM i otrzymywali darunawir/kobicystat w skojarzeniu z innymi lekami ART. Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i oporności na inhibitory proteazy HIV jako niepowodzenia wirologiczne w punkcie końcowym badania GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Tydzień 48.	
	Wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę N=295	Wcześniej leczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę N=18
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym [a] i dane genotypów rozwijających mutacje [b] w punkcie końcowym badania, n/N		
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/8	1/7
Mutacje RAM dla PI	2/8	1/7
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym [a] i dane fenotypów wykazujących utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania [c], n/N		
inhibitory proteazy		
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 wirologiczne zdefiniowano jako: nigdy nieosiągnięta supresja: potwierdzone zmniejszenie miana HIV-1 RNA <1 $\log_{10}$ z punktu wyjścia i ≥50 kopii/ml w tygodniu 8; nawrót: HIV-1 RNA <50 kopii/ml po czym potwierdzone miano HIV-1 RNA do ≥400 kopii/ml lub potwierdzone zwiększenie >1 $\log_{10}$ HIV-1 RNA z nadiru; przerwanie leczenia z mianem HIV-1 RNA ≥400 kopii/ml na ostatniej wizycie

[b] listy IAS-USA

[c] W badaniu GS-US-216-130 nie był dostępny wyjściowy fenotyp

Oporność krzyżowa

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

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

Wyniki badań klinicznych

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

dotyczące kobicystatu, patrz ChPL kobicystatu.

Pacjenci dorośli

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani i byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

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

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

	GS-US-216-130		
Wyniki w Tygodniu 48	Wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 295	Wcześniej leczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 18	Wszyscy badani darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 kopi/ml[a]	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
średnia zmiana miana HIV-1 RNA z punktu wyjścia (log_{10} kopii/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia[b]	+174	+102	+170

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

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

Skuteczność produktu leczniczego *PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej*

Dowody skuteczności produktu leczniczego PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę są oparte o analizy danych z 192 tygodni z randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania III fazy *ARTEMIS* u pacjentów zakażonych HIV-1, uprzednio nieleczonych, porównującego produkt leczniczy PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 800/100 mg raz na dobę ze skojarzeniem lopinawir/rytonawir 800/200 mg na dobę (podawanych w dwóch dawkach podzielonych lub raz na dobę). Oba ramiona stosowały ustalony podstawowy schemat, składający się z fumaranu tenofowiru dizoproksylu 300 mg raz na dobę i emtrycytabiny 200 mg raz na dobę.

Poniższa tabela pokazuje dane dotyczące skuteczności z analiz z 48 i 96 tygodni badania *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Tydzień 48.[a]			Tydzień 96.[b]		
Wyniki	PREZISTA/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)	PREZISTA/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml[c]						
Wszyscy pacjenci	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2)[d]	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7)[d]
Z wyjściowym HIV-RNA < 100,000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9)[d]	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0)[d]
Z wyjściowym HIV-RNA ≥ 100,000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1)[d]	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3)[d]
Z wyjściową liczbą komórek CD4+< 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2)[d]	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3.5; 24.2)[d]
Z wyjściową liczbą komórek CD4+≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2)[d]	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2)[d]
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10^6/l)[e]	137	141		171	188	

[a] Dane z analizy z tygodnia 48

[b] Dane z analizy z tygodnia 96

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

[d] Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

Skuteczność nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) w odpowiedzi wirusologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir, zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml, wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie non inferiority) zarówno dla populacji ITT (Intent-To-Treat) oraz OP (On Protocol) w analizie 48 tygodni. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*. Wyniki te utrzymywały się do 192 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*.

Skuteczność produktu leczniczego PREZISTA 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 produktem leczniczym PREZISTA 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 produkt PREZISTA 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	PREZISTA/rytonawir 600/100 mgdwa razy na dobę + OBR N=298	lopinawir/rytonawir 400/100 mgdwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml[a]	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1)[b]
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10^6/l)[c]	88	81	

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

[b] Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

[c] NC=F

Skuteczność nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) w odpowiedzi wirusologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir, zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu < 400 i <50 kopii/ml, wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie *non inferiority*) w 48 tygodniu zarówno dla populacji ITT oraz OP. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *TITAN* u 60,4% pacjentów w ramieniu produkt leczniczy PREZISTA/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 PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę versus PREZISTA/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	PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	PREZISTA/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 kladem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0, 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6, 13,7)
inne[c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0, -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

[b] Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

[d] Różnica średnich

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

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

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

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

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

[a] Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

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

[c] 95% przedziały ufności.

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

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

Genotyp i fenotyp wyjściowy, a wyniki wirusologiczne
Wyjściowy genotyp i FC darunawiru (przesunięcie w zakresie podatności względem odnośnika) okazał się rokowniczym czynnikiem wyników wirologicznych.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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 produktu leczniczego PREZISTA 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 produkt leczniczy PREZISTA/rytonawir dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log_{10} w stosunku do wartości wyjściowej.

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

DELPHI	
Wyniki w 48. tygodniu	PREZISTA/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 PREZISTA/rytonawir dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 10 kg do < 20 kg oceniano w otwartym badaniu Fazy II, ***ARIEL***. Pacjenci otrzymywali dostosowany do masy ciała schemat leczenia, pacjenci o masie ciała od 10 kg do < 15 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 25/3 mg/kg dwa razy na dobę, a pacjenci o masie ciała od 15 kg do < 20 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 375/50 mg dwa razy na dobę. U otrzymujących produkt leczniczy PREZISTA/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	PREZISTA/rytonawir	
	od 10 kg do < 15 kg n=5	od 15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml[a]	80,0% (4)	81,3% (13)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej[b]	4	4
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej[b]	16	241

[a] Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

[b] Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

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

Młodzież od 12 do < 18 roku życia i masie ciała co najmniej 40 kg, która nie była poddawana wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Badanie ***DIONE*** jest otwartym badaniem fazy II, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność produktu leczniczego PREZISTA z małą dawką rytonawiru u 12 pacjentów zakażonych HIV-1 w wieku od 12 do <18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej. Otrzymywali oni schemat PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Odpowiedź wirusologiczną określano jako zmniejszenie wiremii HIV-1 RNA o co najmniej 1,0 $\log_{10}$ w porównaniu do wartości wyjściowych.

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

[a] Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych kobicystatu, patrz ChPL kobicystatu.

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

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

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności kobicystatu lub małych dawek rytonawiru jest niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki produktu leczniczego PREZISTA powinny być przyjmowane z kobicystatem lub rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

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

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

Metabolizm
Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie 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 kale i w moczu wykrywa się, odpowiednio, około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w kale i moczu, odpowiednio, 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir, obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych, otrzymujących produkt leczniczy PREZISTA/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 PREZISTA/rytonawir, obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych, otrzymujących produkt leczniczy PREZISTA/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 PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę skutkuje ekspozycjami na darunawir porównywalnymi do uzyskiwanych u dorosłych otrzymujących ten sam schemat dawkowania. Dlatego to samo dawkowanie raz na dobę może być stosowane u poddawanej wcześniejszej terapii młodzieży w wieku od 12 do <18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi ≥ 100 x 10^6/l (patrz punkt 4.2).

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

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 10 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 14 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że ekspozycja na darunawir, podawany w dawkach obliczonych na podstawie masy ciała, była porównywalna z uzyskiwaną u dorosłych osób, otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto, model farmakokinetyczny i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir, takie jak stwierdzone w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie, zależnych od masy ciała, schematów dawkowania produktu leczniczego PREZISTA/rytonawir raz na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg, niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz nie mających mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosiła <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosiła ≥ 100 x 10^6/l (patrz punkt 4.2).
* mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V.

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

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby
Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek produktu leczniczego PREZISTA 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 produktu leczniczego PREZISTA u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Ciąża i połóg
Ekspozycja na całkowity darunawir i rytonawir podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę i darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę, jako części schematu przeciwretrowirusowego, była ogólnie mniejsza w czasie ciąży niż podczas połogu. Jednakże, dla niezwiązanego (t.j. czynnego) darunawiru, parametry farmakokinetyczne zmniejszały

się w czasie ciąży w mniejszym stopniu w porównaniu do połogu, z powodu zwiększenia wolnej frakcji darunawiru w czasie ciąży w porównaniu z połogiem.

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

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

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

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

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru/kobicystatu 800/150 mg raz na dobę, jako składników schematu przeciwretrowirusowego, w czasie drugiego trymestru ciąży, trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	**Drugi trymestr ciąży (n=7)**	**Trzeci trymestr ciąży (n=6)**	**Połóg (6-12 tygodni) (n=6)**
C_{max}, ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h}, ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min}, ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg/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. Stężenia w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5, a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo, z niedojrzałości układu enzymatycznego, biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produkt leczniczego PREZISTA 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 wydalanie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

Po podawaniu darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, 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 Amesa), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrojądrowy u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Karmeloza sodowa
Kwas cytrynowy jednowodny
Sukraloza
Substancja poprawiająca smak i zapach, truskawkowy krem
Substancja poprawiająca smak i zapach, maskująca
Metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Unikać ekspozycji na nadmierne ciepło.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego o pojemności 200 ml, zamknięte polipropylenową nakrętką z opaską z LDPE w opakowaniu z dołączoną pipetą dozującą o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml. W szyjce butelki umieszczono wkładkę z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) ułatwiającą użycie pipety dozującej.

Produkt PREZISTA, zawiesina doustna, jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

Należy wstrząsnąć energicznie butelką przed każdym podaniem. Nie należy używać załączonej pipety do innych produktów leczniczych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lutego 2007.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2013.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.05.2020

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