

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane  
PREZISTA 150 mg tabletki powlekane  
PREZISTA 600 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### PREZISTA 75 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

### PREZISTA 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

### PREZISTA 600 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera maksymalnie 2,750 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

### PREZISTA 75 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekana.

Biała tabletki kształtu kapsułki o średnicy 9,2 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „75” po jednej stronie i „TMC” po drugiej stronie.

### PREZISTA 150 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekana.

Biała tabletki owalnego kształtu o średnicy 13,7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „150” po jednej stronie i „TMC” po drugiej stronie.

### PREZISTA 600 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekana.

Pomarańczowa tabletki owalnego kształtu o średnicy 21,1 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „600MG” po jednej stronie i „TMC” po drugiej stronie.

## 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 pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) (patrz punkt 4.2).

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

- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u stosujących wcześniej terapię przeciwretrowirusową dorosłych pacjentów, włączając w to leczonych wcześniej intensywnie lekami przeciwretrowirusowymi;

- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat i masie ciała co najmniej 15 kg.

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

### Dawkowanie

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

Produkt PREZISTA jest dostępny także w postaci doustnej zawiesiny do stosowania u pacjentów, którzy mają trudności z połknięciem tabletek PREZISTA (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego PREZISTA, zawiesina doustna).

### *Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej*

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

Stosowanie tabletek o mocy 75 mg i 150 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki produktu PREZISTA, jest właściwe w przypadku prawdopodobnej nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące lub trudności z połknięciem tabletek o mocy 600 mg.

### *Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej*

Informacje dotyczące zaleceń dawkowania produktu u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii przeciwretrowirusowej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu PREZISTA 400 mg i 800 mg, tabletki.

*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 PREZISTA i rytonawiru u dzieci i młodzieży.

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

<sup>a</sup> rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

*Stosowanie produktu 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 PREZISTA dwa razy na dobę, razem z rytonawirem i jedzeniem.

Schemat przyjmowania produktu 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  $\geq 100 \times 10^6/l$ .

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

Poniższa tabela przedstawia dawkowanie produktu PREZISTA i rytonawiru u dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała. Zalecana dawka produktu 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)

<b>Zalecana dawka produktu PREZISTA tabletki i rytonawiru, w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3. do 17. roku życia), którzy zostali poddani wcześniej terapii<sup>a</sup></b>		
<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>Dawka (raz na dobę z jedzeniem)</b>	<b>Dawka (dwa razy na dobę z jedzeniem)</b>
$\geq 15$ kg – < 30 kg	600 mg produktu PREZISTA/100 mg rytonawiru raz na dobę	375 mg produktu PREZISTA / 50 mg rytonawiru. dwa razy na dobę
$\geq 30$ kg – < 40 kg	675 mg produktu PREZISTA/100 mg rytonawiru raz na dobę	450 mg produktu PREZISTA / 60 mg rytonawiru. dwa razy na dobę
$\geq 40$ kg	800 mg produktu PREZISTA/100 mg rytonawiru raz na dobę	600 mg produktu PREZISTA / 100 mg rytonawiru. dwa razy na dobę

<sup>a</sup> rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

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

W przypadku, gdy istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące, w celu otrzymania zalecanej dawki produktu PREZISTA wskazane jest zastosowanie tabletek produktu PREZISTA jedynie w dawce 75 mg i 150 mg, lub zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

#### *Pominięcie dawki*

W przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu PREZISTA i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu 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.

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

Jeśli przed upływem 4 godzin od przyjęcia leku u pacjenta wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę produktu PREZISTA z rytonawirem razem z jedzeniem. Jeśli u pacjenta

wystąpią wymioty po upływie więcej niż 4 godzin od przyjęcia leku, nie ma potrzeby przyjmowania kolejnej dawki produktu PREZISTA z rytonawirem do następnego regularnie ustalonego terminu.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt 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 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 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 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

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

Schemat dawkowania produktu leczniczego PREZISTA i rytonawiru w zależności od masy ciała podano w tabelach powyżej.

##### *Ciąża i połóg*

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

##### Sposób podania

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

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Stosowanie silnych induktorów CYP3A, takich jak ryfampicyna, razem z produktem PREZISTA, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Produkt PREZISTA należy stosować zawsze doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych, oraz w skojarzeniu z innymi przeciwwirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym PREZISTA należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

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

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną  $\alpha_1$ . 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  $\alpha_1$  (patrz punkt 4.5).

#### **Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwwirusowej**

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

### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu 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 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).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu PREZISTA u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem 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 z rytonawirem obejmujących grupę 3063 badanych u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) i zespół Stevensa-Johnsona (<0,1%), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu 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 produkt PREZISTA z rytonawirem + raltegrawir, w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt PREZISTA bez raltegrawiru lub raltegrawir bez produktu PREZISTA z rytonawirem (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 PREZISTA raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np.: ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych darunawiru z rytonawirem obejmujących grupę 3063 badanych u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem produktu PREZISTA z rytonawirem wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

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

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

#### Pacjenci z chorobami współistniejącymi

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu PREZISTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu 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 z rytonawirem. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

##### *Pacjenci z hemofilią*

Istnieją 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 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 dlatego wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

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

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

Tabletki PREZISTA 600 mg zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować reakcję alergiczną.

Produkt leczniczy PREZISTA 75 mg, 150 mg i 600 mg, tabletki, zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, więc uznaje się, że jest „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

##### **Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem**

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

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

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

Po podaniu rytonawiru łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki



600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jako lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności darunawiru z rytonawirem, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi metabolizowanymi 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 wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir**

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

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

#### **Tabela interakcji**

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

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

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

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Przykłady produktów leczniczych według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<b>LEKI PRZECIWI WIRUSOWI HIV</b>		
<b><i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i></b>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC ↓ 22% dolutegrawir C <sub>24h</sub> ↓38% dolutegrawir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunawir ↔* * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małą dawką rytonawiru i dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. PREZISTA z małą dawką rytonawiru w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
<b><i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i></b>		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C <sub>min</sub> ND dydanozyna C <sub>max</sub> ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C <sub>min</sub> ↔ darunawir C <sub>max</sub> ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.
Dyzoproksyl tenofowiru 245 mg jeden raz na dobę <sup>‡</sup>	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofowir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunawir AUC ↑ 21% #darunawir C <sub>min</sub> ↑ 24% # darunawir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z dyzoproksylem tenofowiru, może być wskazane monitorowanie czynności nerek zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkodzające nerki.
Emtrycytabina / alafenamid tenofowiru	Alafenamid tenofowiru ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania z produktem leczniczym PREZISTA z małą dawką rytonawiru.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udziału CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, a innymi lekami z grupy NRTI.	Produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.

<b>NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</b>		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efawirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C <sub>min</sub> ↓ 31% # darunawir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenz, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenz przy skojarzonym podawaniu produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.  Skojarzenie efawirenz ze schematem PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C <sub>min</sub> darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenz w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawir, należy zastosować schemat PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C <sub>min</sub> ↓ 49% etrawiryna C <sub>max</sub> ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C <sub>min</sub> ↔ darunawir C <sub>max</sub> ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C <sub>min</sub> ↑ 47% newirapina C <sub>max</sub> ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C <sub>min</sub> ↑ 178% rylpiwiryna C <sub>max</sub> ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunawir C <sub>max</sub> ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.
<b>Inhibitory proteazy HIV (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru) †</b>		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanawir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunawir AUC ↔ #darunawir C <sub>min</sub> ↔ # darunawir C <sub>max</sub> ↔  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 PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.

Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C <sub>min</sub> ↑ 125% indynawir C <sub>max</sub> ↔ # darunawir AUC ↑ 24% # darunawir C <sub>min</sub> ↑ 44% # darunawir C <sub>max</sub> ↑ 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 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.
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↓ 26% # darunawir C <sub>min</sub> ↓ 42% # darunawir C <sub>max</sub> ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C <sub>min</sub> ↓ 18% # sakwinawir C <sub>max</sub> ↓ 6%  Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.
<b>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru †</b>		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę  Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinawir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38%‡ darunawir C <sub>min</sub> ↓ 51%‡ darunawir C <sub>max</sub> ↓ 21%‡ lopinawir AUC ↔ lopinawir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinawir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunawir C <sub>max</sub> ↓ 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 produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>ANTAGONIŚCI CCR5</b>		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C <sub>min</sub> ND marawirok C <sub>max</sub> ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.

<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORA <math>\alpha</math>1-ADRENERGICZNEGO</b>		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt PREZISTA będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce i alfuzosyny jest przeciwwskazane. (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI ZNIECZULAJĄCE</b>		
Alfentanył	Nie badano. Alfentanył jest metabolizowany przy udziale CYP3A, i dlatego może być hamowany przez produkt PREZISTA stosowany z rytonawirem w małej dawce.	Jednoczesne stosowanie z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małej dawce może wymagać zmniejszenia dawki alfentanyłu i obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
<b>LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/ PRZECIWIARYTMICZNE</b>		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA będzie zwiększał stężenia leków przeciwiarytmicznych [hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6]	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwiarytmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małej dawce.
Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna		Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, lidokainy, chinidyny lub ranolazyny i produktu PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC $\uparrow$ 61% digoksyna $C_{min}$ ND digoksyna $C_{max}$ $\uparrow$ 29% ( $\uparrow$ digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny-P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię darunawir/rytonawir. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
<b>ANTYBIOTYKI</b>		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC $\uparrow$ 57% klarytromycyna $C_{min}$ $\uparrow$ 174% klarytromycyna $C_{max}$ $\uparrow$ 26% # darunawir AUC $\downarrow$ 13% # darunawir $C_{min}$ $\uparrow$ 1% # darunawir $C_{max}$ $\downarrow$ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z PREZISTA/rytonawir. ( $\uparrow$ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu małą dawką rytonawiru.  W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z ChPL klarytromycyny w celu ustalenia dawki.

<b>LEKI PRZECIWKAZRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK</b>		
Apiksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Nie zaleca się stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (DOAC), który jest metabolizowany przez CYP3A4 i transportowany przez glikoproteinę P, ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.
Eteksylan dabigatranu Edoksaban	eteksylan dabigatranu (150 mg): <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg w dawce pojedynczej:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%  <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22%	Darunawir/rytonawir: Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki DOAC, jeśli DOAC transportowany przez glikoproteinę P, ale nie metabolizowany przez CYP3A4, w tym eteksylan dabigatranu i edoksaban, jest podawany jednocześnie z produktem leczniczym PREZISTA/rytonawirem.
Tikagrelor	Na podstawie rozważań teoretycznych, jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tikagrelorem może skutkować zwiększeniem stężenia tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klopidogrel	Nie badano. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwplateklową klopidogrelu.	Jednoczesne stosowanie klopidogrelu ze wzmocnionym produktem leczniczym PREZISTA nie jest zalecane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatekowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetyki (indukcja enzymów CYP450)	Produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.

Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepina C <sub>max</sub> ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunawir C <sub>max</sub> ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla produktu PREZISTA i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania produktu 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 PREZISTA/rytonawir.
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną podczas jednoczesnego stosowania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z klonazepamem.
<b>LEKI PRZECIWDEPRESYJNE</b>		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę  Sertralina 50 mg raz na dobę  Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C <sub>min</sub> ↓ 37% paroksetyna C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C <sub>min</sub> ↔ # darunawir C <sub>max</sub> ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralina C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C <sub>min</sub> ↓ 6% # darunawir C <sub>max</sub> ↔  Jednoczesne podawanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu z produktem PREZISTA z rytonawirem w małej dawce zaleca się dobierane dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie produktem PREZISTA z rytonawirem w małej dawce należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej.  W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z produktem PREZISTA z rytonawirem w małej dawce zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.
<b>LEKI PRZECIWWYMIOTNE</b>		
Domperrydon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperrydonu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.
<b>LEKI PRZECIWGRZYBICZE</b>		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (indukcja enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol	Nie badano. Wzmocniony 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) glikoproteiny P]	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie należy przekraczać dawki itrakonazolu 200 mg na dobę.
Klotrymazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej).	
<b>LEKI PRZECIWDNIE MOCZANOWEJ</b>		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę [hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P]	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek podawanie kolchicyny w skojarzeniu z produktem leczniczym PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).
<b>LEKI PRZECIWMALARYCZNE</b>		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemizynina C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantryna C <sub>max</sub> ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunawir C <sub>max</sub> ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
<b>LEKI PRZECIWGRUŻLICZE</b>		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwvirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i ryfapentyny.  Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).



<p>Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę</p>	<p>ryfabutyna AUC<sup>**</sup> ↑ 55% ryfabutyna C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND ryfabutyna C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunawir C<sub>max</sub> ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-<i>O</i>-deacetylo-metabolit)</p> <p>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 PREZISTA/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), przy czym wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycję na działanie aktywnego metabolitu 25-<i>O</i>-deacetylorifabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetylo-metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C<sub>max</sub> było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej.</p> <p>(Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu produktu PREZISTA stosowanym z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).</p>	<p>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 PREZISTA/rytonawir, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia 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.</p>
<b>LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE</b>		
<p>Dasatynib Nilotinib Winblastyna Winkrystyna</p> <p>Ewerolimus Irynotekan</p>	<p>Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu (hamowanie CYP3A)</p>	<p>Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małą dawką rytonawiru, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych z produktem PREZISTA z małą dawką rytonawiru.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i produktu PREZISTA z małą dawką rytonawiru.</p>

<b>LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI</b>		
Kwetiapina	Nie badano. Przewiduje się, że PREZISTA będzie zwiększać stężenia tego leku przeciwpsychotycznego w osoczu (hamowanie CYP3A).	Jednoczesne podawanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Risperidon Tiorydazyna	Nie badano. Oczekuje się, że produkt 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 z produktem PREZISTA z małą dawką rytonawiru.
Lurazydon Pimozyd Sertindol		Jednoczesne podawanie produktu PREZISTA z małą dawką rytonawiru i lurazydonu, pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH</b>		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt PREZISTA jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych, i zaleca się rozważyć mniejsze ich dawki.
<b>ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH</b>		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
<b>KORTYKOSTEROIDY</b>		
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 PREZISTA, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania) metabolizowanych przy udziale CYP3A może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushing'a 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, szczególnie przy długotrwałej terapii.

Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH</b>		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i produktu PREZISTA stosowanego z rytonawirem w małych dawkach, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu. Przewiduje się, że bozentan będzie zmniejszać stężenia w osoczu darunawiru i (lub) jego wzmacniacza (indukcja CYP3A)	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.
<b>LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU</b>		
<b>inhibitory proteazy NS3-4A</b>		
Elbaswir/grazoprewir	PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach może zwiększać ekspozycję na grazoprewir (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małych i z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony produkt leczniczy PREZISTA może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir (hamowanie glikoproteiny P, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA z glekaprewirem/pibrentaswirem.
<b>ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE</b>		
Ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować produktu PREZISTA stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
<b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A</b>		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z 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 produktu PREZISTA przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C <sub>max</sub> ↑ ≈2 krotnie # darunawir z rytonawirem	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.

Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> prawastatyna C <sub>min</sub> ND prawastatyna C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% <sup>¶¶</sup> rozuwastatyna C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>¶¶</sup> <sup>¶¶</sup> na podstawie opublikowanych danych z darunawirem z rytonawirem	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
<b>INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY</b>		
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).
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORA H<sub>2</sub></b>		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	<sup>#</sup> darunawir AUC ↔ <sup>#</sup> darunawir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunawir C <sub>max</sub> ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H <sub>2</sub> nie wymaga dostosowania dawki.
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus  Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru (hamowanie CYP3A)	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie.  Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z małą dawką rytonawiru i ewerolimusu.
<b>AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE</b>		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.

<b>NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW</b>		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA/rytonawir z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/ nalokson 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C <sub>min</sub> ↔ buprenorfina C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfina C <sub>max</sub> ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z produktem PREZISTA/rytonawirem, 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.
<b>ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY</b>		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	Nie badano z darunawirem z rytonawirem	Podczas jednoczesnego stosowania produktu PREZISTA z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etynyloestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etynyloestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretyndron AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretyndron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretyndron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> z darunawirem z rytonawirem	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli razem z produktem PREZISTA stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru.  Pacjentki stosujące estrogen w ramach hormonalnej terapii zastępczej należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO</b>		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegołu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.

<b>INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafil Syldenafil Tadalafil Wardenafil	W badaniu dotyczącym interakcji <sup>#</sup> , 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 PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru.	Skojarzone leczenie awanafilem i produktem PREZISTA z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilami, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.
Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafil Tadalafil	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilu lub tadalafilu (hamowanie CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
<b>INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ</b>		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	<sup>#</sup> darunawir AUC ↔ <sup>#</sup> darunawir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunawir C <sub>max</sub> ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.

<b>LEKI SEDATYWNE/NASENNE</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralnie) Zolpidem          Midazolam (doustnie) Triazolam	<p>Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie z produktem PREZISTA z rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków.</p> <p>Jeśli postać parenteralna midazolamu jest podawana z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru może to skutkować znacznym zwiększeniem stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania parenteralnej postaci midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężeń midazolamu w osoczu.</p>	<p>Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt PREZISTA jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i rozważenie mniejszych ich dawek.</p> <p>Jeśli produkt PREZISTA z małą dawką rytonawiru jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego PREZISTA z małą dawką rytonawiru jednocześnie z triazolamem lub podawanym doustnie midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<b>LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI</b>		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie domperidonu i wzmocnionego produktu leczniczego PREZISTA jest przeciwwskazane.
<b>LEKI UROLOGICZNE</b>		
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 przeprowadzono 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 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 dysoprosyly 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 PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

#### Karmienie piersią

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

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

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

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 2613 leczonych uprzednio pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie 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 PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie 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 PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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



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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
rzadko	zwiększenie liczby eozynofili we krwi
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	bezsenna
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy,
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
rzadko	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
rzadko	wyciek wodnisty z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów

niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach
rzadko	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
rzadko	sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
rzadko	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, nefropatia kryształowa <sup>§</sup>
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, uczucia gorąca, drażliwość, ból
rzadko	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Wysypka*

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

W programie klinicznym rozwoju raltegraviru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu

schematów zawierających produkt PREZISTA z rytonawirem + raltegrawir w porównaniu do schematów z produktem PREZISTA z rytonawirem bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez produktu PREZISTA z rytonawirem. Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR); a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły odpowiednio: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzone 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 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 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

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

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA.

Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu 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 dializoterapia mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego  $EC_{50}$  w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do

5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC<sub>50</sub> w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM.

Wartości EC<sub>50</sub> 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.

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 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<sub>50</sub> 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 odporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat 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	ODIN		TITAN
	Tydzień 192.	Tydzień 48.		Tydzień 48.
	PREZISTA/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	PREZISTA/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	PREZISTA/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	PREZISTA/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych <sup>a</sup> , 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 <sup>b</sup> 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

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

<sup>b</sup> listy IAS-USA

### Oporność krzyżowa

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

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

### Wyniki badań klinicznych

#### Pacjenci dorośli

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

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

<sup>a</sup> Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

<sup>b</sup> Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

<sup>c</sup> 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 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 <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
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 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-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 wiramią 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 wiramią HIV-1 RNA  $\geq 100,000$  kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* < 100 x 10<sup>6</sup>/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują 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 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	Wyniki po 48 tygodniach			Wyniki po 96 tygodniach		
	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 <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

- 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 wirusologicznych.

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

Odpowiedź (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w tygodniu 24.) %, n/N	Liczba mutacji na początku badania <sup>a</sup>				Wyjściowe FC darunawiru <sup>b</sup>			
	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

<sup>a</sup> 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)

<sup>b</sup> Parametr krotności zmian (fold change) EC<sub>50</sub>

Dzieci i młodzież

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

*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 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 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<sub>10</sub> 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 <sup>a</sup>	47,5% (38)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

<sup>b</sup> Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przzerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

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

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

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność terapii 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 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 <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej <sup>b</sup>	4	4
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

<sup>b</sup> Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

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

### *Ciąża i połóg*

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Ekspozycja na darunawir była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny  $\alpha_1$  (ang. *alpha-1-acid glycoprotein*, AAG)

u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

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

#### Wchłanianie

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

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

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

#### Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną  $\alpha_1$ .

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

#### Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w kale i w moczu wykrywa się, odpowiednio, około 79,5% i 13,9% podanej dawki  $^{14}\text{C}$  darunawiru. W niezmienionej postaci wydalą 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 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 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 wiramia HIV-1 RNA wynosi < 100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi  $\geq 100 \times 10^6/l$  (patrz punkt 4.2).

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

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 PREZISTA/rytonawir raz na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg, nie poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub wcześniej poddawanych terapii przeciwretrowirusowej lecz nie mających mutacji (DRV-RAM)\* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosiła < 100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosiła  $\geq 100 \times 10^6/l$  (patrz punkt 4.2).

\* mutacje DRV-RAM: 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  $\geq 65$  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 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 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.

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

<sup>a</sup> n=11 dla AUC<sub>12h</sub>

<b>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</b>			
<b>Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)</b>	<b>Drugi trymestr ciąży (n=17)</b>	<b>Trzeci trymestr ciąży (n=15)</b>	<b>Połóg (6-12 tygodni) (n=16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC <sub>24h</sub> , 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<sub>12h</sub> 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<sub>12h</sub> 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<sub>24h</sub> i  $C_{min}$  dla całkowitego darunawiru były,

odpowiednio, o 33%, 31% i 30% mniejsze, w porównaniu do połogu; podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  i  $C_{min}$  dla całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 29%, 32% i 50% mniejsze, w porównaniu do połogu.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania 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 łącznie 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 PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### PREZISTA 75 mg tabletki powlekane

##### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

##### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk

#### PREZISTA 150 mg tabletki powlekane

##### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

##### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

3 lata.

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 480 tabletek.  
Opakowanie zawierające jedną butelkę.

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 240 tabletek.  
Opakowanie zawierające jedną butelkę.

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 60 tabletek.  
Opakowanie zawierające jedną butelkę.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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



**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane  
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane  
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane  
EU/1/06/380/002

**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**

24.07.2024

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