

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Darunavir Krka 400 mg comprimate filmate
Darunavir Krka 800 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Darunavir Krka 400 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 400 mg.

Darunavir Krka 800 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 800 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Darunavir Krka 400 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate de culoare galben-brun, ovale, biconvexe, marcate cu S1 pe una dintre fețe.
Dimensiuni: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate de culoare brun-roșcat, ovale, biconvexe, marcate cu S3 pe una dintre fețe.
Dimensiuni: 20 x 10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Darunavir Krka, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul pacienților cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1).

Darunavir Krka 400 mg și 800 mg comprimate poate fi utilizat pentru a oferi regimuri de doză adecvate pentru tratamentul infecției cu virusul HIV-1 la pacienți adulți și la copii și adolescenți cu vârsta peste 3 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg:

- netratați anterior cu tratament antiretroviral (TAR) (vezi pct. 4.2).
- tratați anterior cu TAR, fără mutații care asociază rezistență la darunavir (MAR-DRV) și care au ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și numărul celulelor CD4+ \geq 100 celule x 10⁶/l. În decizia de inițiere a tratamentului cu darunavir la pacienți tratați anterior cu TAR, testarea genotipului ar trebui să ghideze în utilizarea darunavirului (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată de un specialist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu HIV. După inițierea terapiei cu darunavir, pacienții trebuie informați să nu modifice doza, forma de dozare sau să întrerupă tratamentul fără a discuta cu specialiștii lor din domeniul sănătății.

Profilul de interacțiuni medicamentoase al darunavir depinde de utilizarea ritonavir ca potențator farmacocinetic. Prin urmare, darunavir poate avea contraindicații și recomandări diferite în ceea ce privește medicamente administrate concomitent în funcție de utilizarea ritonavir în scopul potențării (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Doze

Darunavirul trebuie administrată întotdeauna pe cale orală cu o doză mică de ritonavir, ca potențator farmacocinetic, și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. De aceea, înainte de inițierea tratamentului cu darunavir, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ritonavir, după caz.

Acest medicament este disponibil numai sub formă de comprimate filmate și nu este recomandat pentru utilizare la pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, de exemplu, copii mici. Pentru acești pacienți trebuie verificată disponibilitatea unor forme farmaceutice adecvate de darunavir.

Pacienți adulți netratați anterior cu TAR

Doza recomandată este de 800 mg o dată pe zi asociată cu ritonavir 100 mg o dată pe zi, administrată cu alimente. Comprimatele filmate de Darunavir Krka 400 mg și 800 mg pot fi destinate asigurării dozei de 800 mg o dată pe zi.

Pacienți adulți tratați anterior cu TAR

Dozele recomandate sunt următoarele:

- Pentru pacienții adulți multiexperimentați tratați anterior cu TAR fără mutații care asociază rezistență la darunavir (MAR-DRV)* și care prezintă în plasmă ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și numărul de celule CD4+ ≥ 100 celule $\times 10^6/l$ (vezi pct. 4.1) poate fi utilizată o doză de 800 mg o dată pe zi asociată cu ritonavir 100 mg o dată pe zi administrate împreună cu alimente. Comprimatele filmate de Darunavir Krka 400 mg și 800 mg pot fi destinate asigurării dozei de 800 mg o dată pe zi.
- La toți ceilalți pacienți tratați anterior cu TAR, multiexperimentați sau dacă nu este disponibilă testarea genotipului HIV-1, doza recomandată este de 600 mg de două ori pe zi administrată împreună cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi și cu alimente. Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Darunavir Krka comprimate filmate de 600 mg.

*MAR-DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V și L89V

Pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 de kg) netratați anterior cu TAR

Doza recomandată este de 800 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg administrat o dată pe zi și cu alimente.

Pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 de kg) tratați anterior cu TAR

Dozele recomandate sunt următoarele:

- La pacienți tratați anterior cu TAR fără MAR-DRV* și care au concentrații plasmatice de ARN HIV-1 < 100 000 copii/ml și număr de celule CD4+ ≥ 100 celule $\times 10^6/l$ (vezi pct. 4.1) se poate utiliza doza de 800 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg administrat o dată pe zi și cu alimente. Comprimatele de Darunavir Krka 400 mg și 800 mg pot fi utilizate pentru a se obține doza de 800 mg administrată o dată pe zi.
Doza de alt potențator farmacocinetic care trebuie utilizat în asociere cu Darunavir Krka la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.
- Pentru restul pacienților tratați anterior cu TAR sau dacă nu este disponibilă genotiparea HIV-1, doza recomandată este descrisă în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Darunavir Krka comprimate de 600 mg.

* MAR-DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V și L89V

Recomandare cu privire la dozele omise

Dacă a fost omisă o doză de darunavir și/sau ritonavir în decurs de 12 ore față de momentul când este

administrată de obicei, pacienții trebuie instruiți să ia doza prescrisă de darunavir și de ritonavir imediat ce este posibil, cu alimente. Dacă omisiunea a fost remarcată mai târziu de 12 ore față de momentul administrării obișnuite, doza omisă nu trebuie luată și pacientul trebuie să se rezume la schema de tratament obișnuită.

Această recomandare are la bază timpul de înjumătățire al darunavirului în prezența ritonavirului și intervalul recomandat între doze, de aproximativ 24 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La acest grup de pacienți sunt disponibile informații limitate și, de aceea, darunavirul trebuie utilizat cu precauție la acest grup de vârstă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Darunavirul este metabolizat de sistemul hepatic. Nu este necesară nici o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A în clasificarea Child-Pugh) sau moderată (Clasa B în clasificarea Child-Pugh), totuși, darunavirul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Insuficiența hepatică severă ar putea determina creșterea expunerii la darunavir și o alterare a profilului de siguranță al acestuia. Din această cauză, darunavirul nu trebuie utilizat la bolnavii cu insuficiență hepatică severă (Clasa C în clasificarea Child-Pugh) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de darunavir/ritonavir la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Darunavir Krka nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 3 ani sau cu greutatea corporală sub 15 kg (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg) netratați anterior cu TAR

Regimul de dozaj recomandat este 800 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi, luate împreună cu alimente.

Pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg) tratați anterior cu TAR

În cazul pacienților tratați anterior cu TAR fără MAR-DRV* și care au concentrații plasmatice de ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și număr de celule CD4+ \geq 100 celule x 10⁶/l, poate fi utilizat un regim de 800 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi, luate împreună cu alimente.

*MAR-DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V și L89V

Pentru recomandări privind dozele la copii, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Darunavir Krka 600 mg comprimate.

Doza de cobicistat care trebuie utilizată împreună cu darunavir nu a fost stabilită pentru această categorie de pacienți.

Sarcină și postpartum

Nu este necesară ajustarea dozei pentru darunavir/ritonavir în timpul sarcinii și postpartum. Darunavir/ritonavir trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.2).

Tratamentul cu darunavir/cobicistat 800/150 mg în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir (vezi pct. 4.4 și 5.2). Prin urmare, tratamentul cu darunavir/cobicistat nu trebuie inițiat în

timpul sarcinii, iar în cazul femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu darunavir/cobicistat, tratamentul trebuie schimbat cu un regim alternativ (vezi pct. 4.4 și 4.6). Darunavir/ritonavir poate fi luat în considerare ca o alternativă.

Mod de administrare

Pacienții trebuie instruiți să ia darunavirul cu ritonavir în doză mică în decurs de 30 minute după masă. Tipul de alimente nu afectează expunerea la darunavir (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C în clasificarea Child-Pugh).

Tratamentul concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente, datorită scăderii anticipate a concentrațiilor plasmatice de darunavir, ritonavir și cobicistat și potențialului de pierdere a efectului terapeutic (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Se aplică pentru darunavir potențat cu ritonavir sau cobicistat:

- Asocierea medicamentoasă lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.5).
- Inductorii puternici ai CYP3A rifampicină și preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*). Este de așteptat ca administrarea concomitentă să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir, ritonavir și cobicistat, care poate duce la pierderea efectului terapeutic și la potențialul de apariție a rezistenței (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Se aplică pentru darunavir potențat cu cobicistat, nu când ritonavir este utilizat pentru potențare:

- Darunavir potențat cu cobicistat este mai sensibil la prezența efectului inductor asupra CYP3A decât darunavir potențat cu ritonavir. Este contraindicată utilizarea concomitentă cu inductorii puternici ai CYP3A, deoarece aceștia pot reduce expunerea la cobicistat și darunavir, ducând la pierderea efectului terapeutic. Inductorii puternici ai CYP3A includ, de exemplu, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Darunavir potențat cu ritonavir sau cu cobicistat inhibă eliminarea substanțelor active al căror clearance depinde în foarte mare măsură de CYP3A ceea ce are ca rezultat creșterea expunerii medicamentului administrat concomitent. Prin urmare, tratamentul concomitent cu astfel de medicamente la care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu evenimente grave și/sau care pot pune viața în pericol este contraindicat (se aplică pentru darunavir potențat cu ritonavir sau cobicistat). Aceste substanțe active includ, de exemplu:

- alfuzosin
- amiodaronă, bepridil, dronedaronă, ivabradină, chinidină, ranolazină
- astemizol, terfenadină
- colchicina când este utilizată la pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.5)
- derivați de ergot (de exemplu: dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină și metilergonovină)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapridă
- dapoxetină
- domperidonă
- naloxegol
- lurasidonă, pimozidă, quetiapină, sertindol (vezi pct. 4.5)
- triazolam, midazolam administrat oral (pentru precauții referitoare la midazolamul administrat parenteral, vezi pct. 4.5)
- sildenafil - când este utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, avanafil
- simvastatină, lovastatină și lomitapidă (vezi pct. 4.5)
- dabigatran, ticagrelor (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Se recomandă evaluarea periodică a răspunsului virologic. Trebuie efectuate teste de rezistență pentru stabilirea absenței sau a dispariției răspunsului virologic.

Darunavirul trebuie întotdeauna să fie administrat oral cu cobicistat sau cu ritonavir în doză mică drept potențator farmacocinetic și în asocieră cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.2). De aceea, înainte de inițierea tratamentului cu darunavir, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ritonavir sau pentru cobicistat, după caz.

Creșterea dozei de ritonavir față de cea recomandată la pct. 4.2 nu a influențat semnificativ concentrațiile de darunavir. Nu este recomandată modificarea dozei de cobicistat sau ritonavir.

Darunavirul se leagă predominant de α 1-acid glicoproteină. Această legare de proteine este dependentă de concentrație și este indicator pentru saturarea legăturii. Prin urmare, nu poate fi exclusă dislocarea proteinelor de către medicamentele care sunt legate în proporție mare de α 1-acid glicoproteină (vezi pct. 4.5).

Pacienți tratați anterior cu TAR – administrare o dată pe zi

Darunavir Krka utilizat în combinație cu cobicistat sau cu ritonavir în doză mică o dată pe zi la pacienții tratați anterior cu TAR nu trebuie utilizată la pacienții cu una sau mai multe mutații care asociază rezistență la darunavir (MAR-DRV) sau ARN HIV-1 ≥ 100000 copii/ml sau numărul de celule CD4+ < 100 celule $\times 10^6/l$ (vezi pct. 4.2). Nu a fost studiată asocierea cu Regimul Optimizat de Bază (ROB) alta decât ≥ 2 INRTs la acest grup de pacienți. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu subtipuri HIV-1 altele decât B (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Darunavirul nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 3 ani sau cu greutate corporală mai mică de 15 kg (vezi pct. 4.2 și 5.3).

Sarcină

Darunavir/ritonavir trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial. Este necesară prudență la femeile gravide cu tratament concomitent care pot reduce și mai mult expunerea la darunavir (vezi pct 4.5 și 5.2).

S-a demonstrat că tratamentul cu darunavir/cobicistat 800/150 mg, administrat o dată pe zi în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, duce la expunere redusă la darunavir, cu o scădere de aproximativ 90% a valorilor C_{min} (vezi pct. 5.2). Valorile de cobicistat scad și este posibil să nu ofere o potențare suficientă. Reducerea substanțială a expunerii la darunavir poate duce la eșec virologic și la un risc crescut de transmitere a infecției cu HIV de la mamă la copil. Prin urmare, tratamentul cu darunavir/cobicistat nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar în cazul femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu darunavir/cobicistat, tratamentul trebuie schimbat cu un regim alternativ (vezi pct. 4.2 și 4.6). Ca alternativă, se poate lua în considerare darunavir administrat împreună cu ritonavir în doză mică.

Vârstnici

Deoarece la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste sunt disponibile informații limitate privind utilizarea darunavirului, administrarea darunavirului la pacienții vârstnici trebuie efectuată cu precauție, reflectând frecvența mai mare a funcțiilor hepatice reduse, precum și a bolilor asociate ori a unei terapii concomitente (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Reacții cutanate severe

Pe parcursul programului de dezvoltare clinică (N=3063) cu darunavir/ritonavir s-au raportat reacții cutanate severe, care pot fi însoțite de febră și/sau creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor la 0,4% dintre pacienți. DRESS (erupție cutanată medicamentoasă însoțită de eozinofilie și simptome sistemice) și sindromul Stevens-Johnson a fost raportat rar (<0,1%) și pe parcursul experienței de după punerea pe piață s-au raportat necroliza epidermică toxică și pustuloza exentematică generalizată acută. Dacă apar simptome sau semne de reacții cutanate severe, trebuie întrerupt imediat tratamentul cu darunavir. Acestea pot include, dar nu se limitează la erupție cutanată tranzitorie severă sau erupție cutanată tranzitorie însoțită de febră, stare generală de rău, fatigabilitate, dureri musculare sau articulare, pustule, leziuni la nivelul cavității bucale, conjunctivită, hepatită și/sau eozinofilie.

Erupția cutanată tranzitorie a apărut mai frecvent în cazul pacienților tratați anterior cărora li s-a administrat darunavir /ritonavir + raltegravir, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat darunavir /ritonavir fără raltegravir sau raltegravir fără darunavir (vezi pct. 4.8).

Darunavirul conține o grupare sulfonamidică. Darunavirul trebuie folosit cu precauție la pacienții cu alergii cunoscute la sulfonamidă.

Hepatotoxicitate

În cazul tratamentului cu darunavir s-a raportat hepatită medicamentoasă (de exemplu hepatită acută, hepatită citolitică). Pe parcursul programului de dezvoltare clinică (N=3063) cu darunavir/ritonavir la 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat terapia antiretrovirală combinată cu darunavir/ritonavir a fost raportată hepatită. Pacienții cu disfuncție hepatică pre-existentă, inclusiv cei cu hepatită cronică activă B sau C, prezintă un risc crescut pentru anomalii ale funcției hepatice, inclusiv evenimente adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul terapiei antivirale administrată concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm să consultați prospectul corespunzător acestor medicamente.

Înainte inițierii terapiei cu darunavir utilizat în asociere cu cobicistat sau cu ritonavir în doză mică trebuie efectuate teste de laborator corespunzătoare, iar pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului. Trebuie luată în considerare monitorizarea creșterii valorilor AST/ALT în special în timpul primelor luni de tratament cu darunavir utilizat în asociere cu cobicistat sau cu ritonavir în doză mică, la pacienții cu afecțiuni subiacente cum sunt hepatita cronică, ciroza, sau la pacienții care prezintă valori crescute ale transaminazelor înainte de inițierea tratamentului.

Dacă la pacienții care utilizează darunavir utilizat în asociere cu cobicistat sau cu ritonavir în doză mică se dovedește apariția unei disfuncții hepatice noi sau agravarea celei existente (inclusiv o creștere semnificativă clinic a valorii serice a enzimelor hepatice și/sau simptome cum sunt fatigabilitate, anorexie, greață, icter, urină închisă la culoare, sensibilitate hepatică, hepatomegalie) trebuie luată în considerare întreruperea sau oprirea imediată a tratamentului.

Pacienți cu afecțiuni coexistente

Insuficiență hepatică

Deoarece siguranța și eficacitatea darunavir nu au fost stabilite la pacienții cu tulburări hepatice severe subiacente, administrarea darunavir este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Darunavirul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau medie, din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de darunavir liber (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozelor pentru darunavir/ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. Pentru că darunavir și ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil că aceștia vor fi îndepărtați în mod semnificativ prin hemodializă sau

dializă peritoneală. De aceea, nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2). Cobicistat nu a fost studiat la pacienți dializați, prin urmare nu se poate formula nicio recomandare privind utilizarea darunavir/cobicistat la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Cobicistat reduce clearance-ul estimat al creatininei din cauza inhibării secreției tubulare a creatininei. Acest aspect trebuie avut în vedere în cazul administrării darunavir în asociere cu cobicistat la pacienții la care clearance-ul estimat al creatininei este utilizat în vederea ajustării dozelor medicamentelor administrate concomitent (vezi pct. 4.2 și RCP pentru cobicistat).

În prezent, nu sunt disponibile date adecvate pentru a determina dacă administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și cobicistat este asociată cu un risc crescut de reacții adverse la nivel renal comparativ cu regimurile de tratament care includ tenofovir disoproxil fără cobicistat.

Pacienți cu hemofilie

S-au înregistrat raportări despre sângerări cu frecvență crescută, inclusiv despre hematoame cutanate spontane și hemartroze la pacienții cu hemofilie de tip A și B tratați cu IP. La unii pacienți s-a administrat suplimentar factor VIII. În mai mult de jumătate din numărul cazurilor raportate, tratamentul cu IP a fost continuat sau reintrodus, dacă terapia a fost întreruptă. S-a sugerat existența unei relații de tip cauză-efect, cu toate că mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții cu hemofilie trebuie atenționați despre posibilitatea apariției sângerărilor frecvente.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatiche și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, rigiditate articulară sau dificultate la mișcare.

Sindromul inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV și cu deficit imun sever la inițierea terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la germeni asimptomatici sau oportuniști reziduali și poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții au fost observate în cursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (cunoscut anterior ca *Pneumocystis carinii*). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și tratamentul instituit, când este necesar. În plus, în studiile clinice cu darunavir administrat concomitent cu doză mică de ritonavir a fost observată reactivarea herpes simplex și herpes zoster.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni cu alte medicamente

Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune cu privire la darunavir la doze mai mici decât cele recomandate. Astfel, efectele medicamentelor administrate concomitent pot fi subestimate și poate fi indicată monitorizarea clinică a siguranței. Pentru informații complete privind interacțiunile cu alte medicamente vezi pct. 4.5.

Potențator farmacocinetic și medicamente administrate concomitent

Darunavir are un profil diferit de interacțiuni medicamentoase în funcție de utilizarea ritonavir sau cobicistat ca potențator farmacocinetic:

- Darunavir potențat cu cobicistat este mai sensibil la prezența unui efect inductor asupra CYP3A: prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a darunavir/cobicistat și a inductorilor puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.3), iar utilizarea concomitentă cu inductori slabi până la moderați ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea de darunavir/ritonavir și darunavir/cobicistat concomitent cu lopinavir/ritonavir, rifampicină și medicamente pe bază de sunătoare, *Hypericum perforatum* (vezi pct.4.5).
- Spre deosebire de ritonavir, cobicistat nu are efect inductor la nivel enzimatic sau al proteinelor de transport (vezi pct. 4.5). Dacă se înlocuiește ritonavir cu cobicistat ca potențator farmacocinetic, este necesară precauție pe durata primelor două săptămâni de tratament cu darunavir/cobicistat, mai ales dacă dozele oricăruia dintre medicamentele administrate concomitent au fost titrate sau ajustate pe durata utilizării ritonavir ca potențator farmacocinetic. În aceste cazuri poate fi necesară reducerea dozei medicamentului administrat concomitent.

Efavirenz în asociere cu darunavir/ritonavir poate determina C_{min} suboptime de darunavir. Dacă efavirenz se utilizează în asociere cu darunavir, trebuie utilizat darunavir/ritonavir 600/100 mg. Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Darunavir Krka 600 mg comprimate (vezi pct. 4.5).

La pacienții aflați în tratament cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A și glicoproteinei P (P-gp) au fost raportate interacțiuni medicamentoase care pot pune viața în pericol și potențial letale (vezi pct. . 4.3 și 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Darunavir are un profil diferit de interacțiuni medicamentoase în funcție de utilizarea ritonavir sau cobicistat ca potențator farmacocinetic. De aceea, recomandările privind utilizarea concomitentă a darunavir și a altor medicamente pot varia în funcție de utilizarea ca potențator farmacocinetic pentru darunavir a ritonavir sau cobicistat (vezi pct. 4.3 și 4.4); de asemenea, este necesară prudență pe durata primei perioade a tratamentului în cazul în care se înlocuiește ritonavir cu cobicistat ca potențator farmacocinetic (vezi pct. 4.4).

Medicamente care influențează expunerea la darunavir (ritonavir ca potențator farmacocinetic)

Darunavir și ritonavir sunt metabolizate de către CYP3A. Este de așteptat ca medicamentele cu efect inductor asupra activității CYP3A să crească clearance-ul darunavir și ritonavir, care determină scăderea concentrațiilor plasmatice ale acestora și prin urmare a darunavir, ducând la pierderea efectului

terapeutic și la posibilitatea de apariție a rezistenței (vezi pct. 4.3 și 4.4). Inductorii CYP3A contraindicați includ de exemplu rifampicină, sunătoare și lopinavir.

Administrarea concomitentă a darunavir și ritonavir cu alte medicamente care inhibă CYP3A ar putea scădea clearance-ul darunavir și ritonavir, care ar putea duce la concentrații plasmatice crescute de darunavir și ritonavir. Nu este recomandată administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și este necesară prudență; aceste interacțiuni sunt descrise în tabelul de interacțiuni care urmează (de exemplu indinavir, antifungice din clasa azolilor, cum este clotrimazolul).

Medicamente care influențează expunerea la darunavir (cobicistat ca potențator

farmacocinetic)

Darunavir și cobicistat sunt metabolizate de către CYP3A, iar administrarea concomitentă cu inductori ai CYP3A poate duce la expunere plasmatică subterapeutică la darunavir. Darunavir potențat cu cobicistat este mai sensibil la prezența efectului de inducție la nivelul CYP3A decât darunavir potențat cu ritonavir: administrarea concomitentă a darunavir/cobicistat cu medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A (de exemplu sunătoare, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină) este contraindicată (vezi pct. 4.3). Nu este recomandată administrarea concomitentă a darunavir/cobicistat cu inductori slabi până la moderați ai CYP3A (de exemplu efavirenz, etravirină, nevirapină, boceprevir, fluticazonă și bosentan) (vezi tabelul de interacțiuni care urmează).

În ceea ce privește administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4, se aplică aceleași recomandări indiferent dacă se utilizează ritonavir sau cobicistat pentru potențarea darunavir (vezi pct. de mai sus).

Medicamente care ar putea fi influențate de administrarea darunavir potențat cu ritonavir

Darunavir și ritonavir sunt inhibitori ai CYP3A, CYP2D6 și P-gp. Administrarea concomitentă de darunavir/ritonavir cu medicamente metabolizate în principal de CYP3A și/sau CYP2D6 sau transportate de P-gp poate determina expunere sistemică crescută la astfel de medicamente, care pot mări sau prelungi efectul lor terapeutic și reacțiile adverse.

Darunavir administrat concomitent cu doză mică de ritonavir nu trebuie să fie asociat cu medicamente al căror clearance depinde în foarte mare măsură de CYP3A și pentru care expunerea sistemică crescută este asociată cu evenimente grave și/sau cu potențial de a pune viața în pericol (indice terapeutic îngust) (vezi pct. 4.3).

Efectul de potențare farmacocinetică globală al ritonavirului a fost o creștere de aproximativ 14 ori a expunerii sistemice la darunavir când o doză unică de 600 mg darunavir a fost administrată oral în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi. De aceea, darunavir trebuie utilizat numai în asociere cu un potențator farmacocinetic (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Un studiu clinic efectuat cu o combinație de medicamente care sunt metabolizate de citocromii CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6 a demonstrat o stimulare a activității citocromilor CYP2C9 și CYP2C19 și o inhibare a activității CYP2D6 în prezența darunavir/ritonavir, ce pot fi atribuite prezenței unei doze mici de ritonavir. Administrarea concomitentă de darunavir și ritonavir cu medicamente care sunt metabolizate în principal de CYP2D6 (de exemplu flecainidă, propafenonă, metoprolol) poate determina concentrații plasmatice crescute ale acestor medicamente, ce le pot crește sau prelungi efectul terapeutic și reacțiile adverse. Administrarea concomitentă de darunavir și ritonavir și de medicamente metabolizate în principal de CYP2C9 (de exemplu warfarină) și de CYP2C19 (de exemplu metadonă) poate avea ca rezultat o expunere sistemică scăzută la aceste medicamente, ce poate reduce sau scurta efectul lor terapeutic.

Deși efectul asupra CYP2C8 a fost studiat numai *in vitro*, administrarea concomitentă de darunavir și ritonavir și de medicamente metabolizate în principal de CYP2C8 (de exemplu paclitaxel, rosiglitazonă, rapaglinidă) poate avea ca rezultat o expunere sistemică scăzută la astfel de medicamente, ce poate reduce sau scurta efectul lor terapeutic.

Ritonavir inhibă glicoproteina-P, OATP1B1 și OATP1B3, care au rol de transportor, și administrarea concomitentă cu substraturi ale acestora poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor substanțe (de exemplu dabigatran etexilat, digoxină, statine și bosentan; vezi tabelul de interacțiuni medicamentoase de mai jos).

Medicamente care ar putea fi influențate de darunavir potențat cu cobicistat

Recomandările privind administrarea darunavir potențat cu ritonavir se aplică și pentru darunavir potențat cu cobicistat în ceea ce privește substraturile CYP3A4, CYP2D6, glicoproteinei-P, OATP1B1 și OATP1B3 (vezi contraindicațiile și recomandările prezentate la pct. anterior). Cobicistat 150 mg administrat cu darunavir 800 mg o dată pe zi potențează parametrii farmacocinetici ai darunavirului în manieră comparabilă ritonavirului (vezi pct. 5.2).

Spre deosebire de ritonavir, cobicistat nu are efect inductor asupra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau UGT1A1. Pentru informații suplimentare privind cobicistat, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cobicistat.

Tabel de interacțiuni

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

Câteva studii de interacțiune (indicate prin # în tabelul de mai jos) au fost efectuate cu doze de darunavir mai mici decât cele recomandate sau cu un regim de dozaj diferit (vezi pct. 4.2. Doze și mod de administrare). Prin aceasta, efectele asupra medicamentelor administrate concomitent pot fi subestimate și se poate indica monitorizarea clinică a siguranței în administrare.

Darunavirul are un profil diferit de interacțiuni medicamentoase în funcție de utilizarea ritonavir sau cobicistat ca potențator farmacocinetic. Astfel, pot exista recomandări diferite privind utilizarea concomitentă a darunavirului și a altor medicamente în funcție de potențarea cu ritonavir sau cobicistat. Nici unul dintre studiile privind interacțiunile prezentate în tabel nu au fost efectuate cu darunavir potențat cu cobicistat. Sunt valabile aceleași recomandări, dacă nu se indică în mod specific. Pentru informații suplimentare privind cobicistat, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cobicistat.

În tabelul de mai jos sunt enumerate interacțiuni între darunavir/ritonavir și alte medicamente antiretrovirale și non-antiretrovirale. Sensul săgeții pentru fiecare parametru farmacocinetic este fundamentat pe intervalul de încredere de 90% al mediei geometrice fiind în interiorul (\leftrightarrow), sub (\downarrow) sau deasupra (\uparrow) intervalului de valori de 80-125% (nedeterminate prin „ND”).

În tabelul de mai jos, când recomandările diferă, se specifică potențatorul farmacocinetic. Când recomandarea este identică pentru darunavir administrat concomitent cu ritonavir în doză mică sau cu cobicistat, se utilizează termenul “darunavir potențat”.

Lista de mai jos a exemplelor de interacțiuni medicamentoase nu este exhaustivă și, prin urmare, trebuie citite informațiile fiecărui medicament administrat concomitent cu darunavir, pentru detalii legate de calea de metabolizare, căile de interacțiune medicamentoasă, riscurile potențiale și acțiunile specifice care trebuie întreprinse din perspectiva administrării concomitente.

| INTERACȚIUNI ȘI RECOMANDĂRI DE SCHEME TERAPEUTICE ÎN CAZUL ADMINISTRĂRII CONCOMITENTE CU ALTE MEDICAMENTE | | |
|--|--|--|
| Medicamente clasificate după aria terapeutică | Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%) | Recomandări privind administrarea concomitentă |
| MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE ÎN INFECȚIA CU HIV | | |
| <i>Inhibitori ai transferului catenar al integrazei</i> | | |
| Dolutegravir | dolutegravir ASC \downarrow 22% dolutegravir C _{24ore} \downarrow 38% dolutegravir C _{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * utilizând comparații între studii încrucișate și date farmacocinetice istorice | Darunavir potențat și dolutegravir se pot utiliza fără ajustări ale dozei. |
| Raltegravir | Unele studii clinice sugerează că | În prezent, efectul raltegravir asupra |

| | | |
|--|---|--|
| | altegravir poate determina o cădere moderată a concentrației plasmatice a darunavir. | concentrației plasmatice a darunavir nu pare a fi relevant din punct de vedere clinic. Darunavir potențat și raltegravir, poate fi utilizat fără ajustări ale dozei. |
| Inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (INRT) | | |
| Didanozină 400 mg o dată pe zi | didanozină ASC ↓ 9% didanozină C _{min} ND didanozină C _{max} ↓ 16% darunavir ASC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔ | Asocierea darunavir potențat și didanozină poate fi utilizată fără ajustări ale dozei. Didanozina trebuie administrată pe stomacul gol, astfel trebuie administrată cu 1 oră înainte de sau cu 2 ore după administrarea darunavir potențat împreună cu alimente. |
| Tenofovir disoproxil 245 mg o dată pe zi | tenofovir ASC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% # darunavir ASC ↑ 21% # darunavir C _{min} ↑ 24% # darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir din cauza efectului asupra transportului MDR-1 în tubulii renali) | Monitorizarea funcției renale poate fi indicată când darunavirul potențat este administrat în asociere cu tenofovir disoproxil, în special la pacienți cu boli subiacente sistemice sau renale, sau la pacienți care utilizează medicamente nefrot toxice. Darunavir administrat concomitent cu cobicistat scade clearance-ul creatininei. Consultați pct. 4.4 dacă ajustarea dozei de tenofovir disoproxil se face în funcție de clearance-ul creatininei. |
| Emtricitabină/tenofovir alafenamidă | Tenofovir alafenamidă ↔ Tenofovir ↑ | Doza recomandată de emtricitabină/tenofovir alafenamidă este de 200/10 mg o dată pe zi atunci când este utilizată împreună cu darunavir potențat. |
| Abacavir Emtricitabină Lamivudină Stavudină Zidovudină | Nestudiate. Pe baza diferitelor căi de eliminare a altor INRT, zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, care sunt excretate în principal pe cale renală, și abacavirul, pentru care metabolizarea nu este mediată de către CYP450, nu sunt de anticipat niciun fel de interacțiuni pentru aceste substanțe active și darunavir potențat. | Darunavir potențat poate fi utilizată împreună cu aceste INRT, fără a fi necesară ajustarea dozei. Darunavir administrat concomitent cu cobicistat scade clearance-ul creatininei. Consultați pct. 4.4 dacă ajustarea dozei de emtricitabină sau lamivudină se face în funcție de clearance-ul creatininei. |
| Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) | | |
| Efavirenz 600 mg o dată pe zi | efavirenz ASC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% # darunavir ASC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↓ 31% # darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz din cauza inhibării CYP3A) (↓ darunavir datorită inducției CYP3A) | Monitorizarea clinică pentru toxicitatea asupra sistemului nervos central asociată cu expunerea crescută la efavirenz poate fi indicată când darunavir administrat împreună cu o doză mică de ritonavir este utilizat în asociere cu efavirenz. Efavirenz în asociere cu darunavir /ritonavir 800/100 mg o dată pe zi poate determina C _{min} suboptime de darunavir. Dacă efavirenz se utilizează în asociere cu darunavir /ritonavir, trebuie utilizat darunavir /ritonavir 600 mg /100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4). Nu se recomandă administrarea concomitentă cu darunavir |

| | | |
|---|---|---|
| | | administrat împreună cu cobicistat (vezi pct. 4.4). |
| Etravirină 100 mg de două ori pe zi | etravirină ASC ↓ 37% etravirină C _{min} ↓ 49% etravirină C _{max} ↓ 32% darunavir ASC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔ | Darunavir administrat cu o doză mică de ritonavir și etravirină 200 mg de două ori pe zi poate fi utilizat fără ajustări ale dozei. Nu se recomandă administrarea concomitentă de darunavir împreună cobicistat (vezi pct. 4.4). |
| Nevirapină 200 mg de două ori pe zi | nevirapină ASC ↑ 27% nevirapină C _{min} ↑ 47% nevirapină C _{max} ↑ 18% # darunavir: concentrațiile au fost în concordanță cu datele obținute anterior. (↑nevirapină datorită inhibării CYP3A) | Darunavir, administrat împreună cu o doză mică de ritonavir poate fi utilizat concomitent cu nevirapină fără ajustări ale dozei. Nu se recomandă administrarea concomitentă cu darunavir administrat împreună cu cobicistat (vezi pct. 4.4). |
| Rilpivirină 150 mg o dată pe zi | rilpivirină ASC ↑ 130% rilpivirină C _{min} ↑ 178% rilpivirină C _{max} ↑ 79% darunavir ASC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ | Darunavir potențat poate fi utilizat concomitent cu rilpivirină, fără ajustări ale dozei. |
| <i>Inhibitori de protează HIV (IP)-fără administrare suplimentară concomitentă cu o doză mică de ritonavir</i> | | |
| † | | |
| Atazanavir 300 mg o dată pe zi | atazanavir ASC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% # darunavir ASC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: comparație între atazanavir/ritonavir 300/100 mg o dată pe zi față de atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi. Darunavir: comparație între darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, față de darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi în asociere cu atazanavir 300 mg o dată pe zi. | Darunavir administrat împreună cu o doză mică de ritonavir poate fi utilizat concomitent cu atazanavir fără ajustări ale dozei. Darunavir administrat împreună cu cobicistat nu trebuie utilizat în asociere cu alt medicament antiretroviral care necesită potențare farmacocinetică prin intermediul administrării concomitente cu un inhibitor al CYP3A4 (vezi pct. 4.5). |
| Indinavir 800 mg de două ori pe zi | indinavir ASC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ # darunavir ASC ↑ 24% # darunavir C _{min} ↑ 44% # darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: comparație între indinavir/ritonavir 800/100 mg de două ori pe zi față de indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg de două ori pe zi Darunavir: comparație între darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi față de darunavir/ritonavir 400/100 mg în asociere cu indinavir 800 mg de două ori pe zi. | Când este utilizat în asociere cu darunavir, administrat împreună cu o doză mică de ritonavir, poate fi necesară ajustarea dozei de indinavir de la 800 mg de două ori pe zi la 600 mg de două ori pe zi, în caz de intoleranță. Darunavir administrat împreună cu cobicistat nu trebuie utilizat în asociere cu alt medicament antiretroviral care necesită potențare farmacocinetică prin intermediul administrării concomitente cu un inhibitor al CYP3A4 (vezi pct. 4.5). |

| | | |
|---|--|---|
| Saquinavir 1000 mg de două ori pe zi | #darunavir ASC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42% #darunavir C _{max} ↓ 17% saquinavir ASC ↓ 6% saquinavir C _{min} 18% saquinavir C _{max} ↓ 6% Saquinavir: comparație între saquinavir/ ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi față de saquinavir/ darunavir/ ritonavir 1000/400/100 mg de două ori pe zi. Darunavir: comparație între darunavir/ ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi față de darunavir/ritonavir 400/100 mg în asociere cu saquinavir 1000 mg de două ori pe zi. | Nu este recomandată asocierea darunavir, administrată împreună cu o doză mică de ritonavir, cu saquinavir. Darunavir administrat împreună cu cobicistat nu trebuie utilizat în asociere cu alt medicament antiretroviral care necesită potențare farmacocinetică prin intermediul administrării concomitente cu un inhibitor al CYP3A4 (vezi pct. 4.5). |
| Inhibitori de protează HIV (IP) - cu administrare concomitentă de doză mică de ritonavir)[†] | | |
| Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi | lopinavir ASC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir ASC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] lopinavir ASC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir ASC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% | Din cauza unei reduceri a expunerii (ASC) la darunavir cu 40%, nu s-au stabilit dozele adecvate în cazul administrării asocierii. De aceea, este contraindicată asocierea dintre darunavir potențat și combinația medicamentoasă lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3). |
| Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg de două ori pe zi | [‡] pe baza valorilor non-normalizate cu doza. | |
| ANTAGONIȘTI CCR5 | | |
| Maraviroc 150 mg de două ori pe zi | maraviroc ASC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% darunavir, ritonavir concentrațiile au fost în concordanță cu datele obținute anterior | Atunci când este administrat concomitent cu darunavir potențat, doza de maraviroc trebuie să fie de 150 mg de două ori pe zi, . |
| ANTAGONIST α1-ADRENORECEPTOR | | |
| Alfuzosină | Pe baza considerentelor teoretice, se așteaptă ca darunavirul să crească concentrațiile plasmatice ale alfuzosinei. (inhibare a CYP3A) | Este contraindicată asocierea dintre darunavir potențat și alfuzosină (vezi pct. 4.3). |
| ANESTEZICE | | |
| Alfentanil | Nestudiată. Metabolizarea alfentanil este mediată prin intermediul CYP3A, și prin urmare poate fi inhibată de către darunavir potențat. | Utilizarea concomitentă cu darunavir potențat poate necesita scăderea dozei de alfentanil și necesită monitorizare pentru apariția riscului de deprimare respiratorie prelungită sau tardivă. |
| ANTIANGINOASE/ANTIARITMICE | | |
| Disopiramidă Flecainidă Lidocaină (administrată sistemic) Mexiletină Propafenonă Amiodaronă Bepridil | Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antiaritmice. (inhibare a CYP3A și/sau CYP2D6) | Este necesară prudență și dacă este posibil se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice a acestor antiaritmice în cazul administrării concomitente cu darunavir potențat. Este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și amiodaronă, bepridil, |

| | | |
|--|---|--|
| Dronedaronă Ivabradină Chinidină Ranolazină | | dronedaronă, ivabradină, chinidină sau ranolazină (vezi pct. 4.3). |
| Digoxină 0,4 mg doză unică | digoxină ASC ↑ 61% digoxină C _{min} ND digoxină C _{max} ↑ 29% (↑digoxină datorită inhibării probabile a P-gp) | Dat fiind că digoxina are un indice terapeutic îngust, este recomandat să fie prescrisă doza cea mai mică posibil de digoxină în caz că digoxina este administrată concomitent pacienților aflați în tratament cu darunavir potențat. Doza de digoxină trebuie stabilită atent pentru a obține efectul clinic dorit, în timp ce este evaluată starea clinică generală a pacientului. |
| ANTIBIOTICE | | |
| Claritromicină 500 mg de două ori pe zi | claritromicină ASC ↑ 57% claritromicină C _{min} ↑ 174% claritromicină C _{max} ↑ 26% # darunavir ASC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↑ 1% # darunavir C _{max} ↓ 17% Nu au fost detectabile concentrațiile metabolitului 14-OH-claritromicină când s-a administrat concomitent cu darunavir /ritonavir. (↑ claritromicină din cauza inhibării CYP3A și a inhibării posibile a Pgp) | Este necesară prudență în cazul administrării concomitente de claritromicină cu darunavir potențat. În cazul pacienților cu insuficiență renală trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor Produsului pentru doza recomandată de claritromicină. |
| ANTICOAGULANTE/INHIBITORI AI AGREGĂRII TROMBOCITARE | | |
| Apixaban Edoxaban Rivaroxaban | Nestudiată. Administrarea darunavir potențat concomitent cu aceste anticoagulante poate să crească concentrațiile plasmatice ale anticoagulantului, ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. (inhibarea CYP3A și/sau P-gp). | Nu este recomandată utilizarea darunavir potențat concomitent cu aceste anticoagulante. |
| Dabigatran Ticagrelor | Nestudiată. Administrarea concomitentă cu darunavir potențat poate duce la o creștere substanțială a expunerii la dabigatran sau ticagrelor. | Este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și dabigatran sau ticagrelor (vezi pct. 4.3). Este recomandată utilizarea altor antitrombocitare care nu sunt afectate de inhibarea sau inducția CYP (de exemplu, prasugrel). |
| Warfarină | Nestudiată. În cazul administrării concomitente cu darunavir potențat, pot fi modificate concentrațiile plasmatice de warfarină. | Raportul internațional normalizat (INR) trebuie monitorizat atunci când warfarina este administrată concomitent cu darunavir potențat. |
| ANTICONVULSIVANTE | | |
| Fenobarbital Fenitoină | Nestudiată. Fenobarbitalul și fenitoina pot avea ca efect scăderea concentrațiilor plasmatice ale darunavirului și potențatorului farmacocinetice. (inducția enzimelor CYP450) | Darunavir administrat împreună cu o doză mică de ritonavir nu trebuie utilizat concomitent cu aceste medicamente. Este contraindicată utilizarea concomitentă a acestor medicamente cu darunavir /cobicistat (vezi pct. 4.3). |

| | | |
|--|---|--|
| Carbamazepină 200 mg de două ori pe zi | carbamazepina ASC ↑ 45% carbamazepina C _{min} ↑ 54% carbamazepina C _{max} ↑ 43% darunavir ASC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔ | Nu este recomandată nicio ajustare a dozei pentru darunavir/ritonavir. Dacă este necesar să se administreze concomitent darunavir /ritonavir și carbamazepină, pacienții trebuie monitorizați pentru potențiale evenimente adverse legate de carbamazepină. Concentrațiile plasmatice de carbamazepină trebuie monitorizate și doza acesteia trebuie stabilită treptat pentru un răspuns adecvat. Pe baza acestor date, este posibil să fie necesară reducerea dozei de carbamazepină cu 25 până la 50% în prezența darunavir/ritonavir. Este contraindicată utilizarea concomitentă de carbamazepină cu darunavir administrat împreună cu cobicistat (vezi pct. 4.3). |
| Clonazepam | Nestudiată. Administrarea concomitentă a darunavir potențat cu clonazepam poate crește concentrațiile plasmatice ale clonazepam. (inhibarea CYP3A) | Se recomandată monitorizarea clinică atunci când darunavir potențat este administrat concomitent cu clonazepam. |
| ANTIDEPRESIVE | | |
| Paroxetină 20 mg o dată pe zi Sertralină 50 mg o dată pe zi Amitriptilină Desipramină Imipramină Nortriptilină Trazodonă | paroxetină ASC ↓ 39% paroxetină C _{min} ↓ 37% paroxetină C _{max} ↓ 36% #darunavir ASC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ sertralină ASC ↓ 49% sertralină C _{min} ↓ 49% sertralină C _{max} ↓ 44% #darunavir ASC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6% #darunavir C _{max} ↔ Spre deosebire de aceste date pentru darunavir /ritonavir, asocierea darunavir/cobicistat poate crește concentrațiile plasmatice ale acestor antidepresive (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A). Utilizarea darunavir potențat concomitent cu aceste antidepresive poate crește concentrațiile antidepresivului. (inhibare a CYP2D6 și/sau CYP3A) | În cazul în care antidepresivele se administrează concomitent cu darunavir potențat, abordarea recomandată este scăderea dozei antidepresivului pe baza evaluării clinice a răspunsului antidepresiv. În plus, pacienții tratați cu o doză stabilă din aceste antidepresive și care încep tratamentul cu darunavir potențat trebuie monitorizați pentru a observa răspunsul antidepresiv. În cazul administrării darunavir potențat concomitent cu aceste antidepresive, se recomandă monitorizare clinică și poate fi necesară ajustarea dozei antidepresivului. |
| ANTIDIABETICE | | |
| Metformină | Nestudiată. Pe baza considerentelor teoretice, se așteaptă ca darunavir administrat împreună cu cobicistat să crească concentrațiile plasmatice ale metforminei. (inhibarea MATE1) | La pacienții tratați cu darunavir administrat împreună cu cobicistat este recomandată monitorizarea atentă a pacientului și ajustarea dozei de metformină (nu se aplică pentru darunavir administrat împreună cu ritonavir). |
| ANTIEMETICE | | |
| Domperidonă | Nestudiată. | Este contraindicată administrarea concomitentă de domperidonă și darunavir potențat. |

| ANTIFUNGICE | | |
|--|--|--|
| Voriconazol | Nestudiată. Ritonavirul poate să scadă concentrațiile plasmatice ale voriconazolului (inducția enzimelor CYP450). Concentrațiile de voriconazol pot crește sau scădea în cazul administrării concomitente cu darunavir administrat împreună cu cobicistat (inhibarea enzimelor CYP450). | Voriconazolul nu trebuie administrat concomitent cu darunavir potențat, cu excepția cazului în care evaluarea raportului risc/beneficiu justifică utilizarea voriconazolului. |
| Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol | Nestudiată. Darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmatice ale antifungicelor, iar posaconazol, isavuconazol, itraconazol sau fluconazol pot crește concentrațiile de darunavir (inhibarea CYP3A și/sau a P-gp). | Este necesară precauție și este recomandată monitorizarea clinică. Când este necesară administrarea concomitentă, doza zilnică de itraconazol nu trebuie să depășească 200 mg. |
| Clotrimazol | Nestudiată. Utilizarea sistemică concomitentă de clotrimazol și darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmatice de darunavir și/sau clotrimazol. darunavir ASC _{24h} ↑ 33% (pe baza modelului farmacocinetic populațional). | |
| MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL GUTEI | | |
| Colchicină | Nestudiată. Utilizarea concomitentă de colchicină și darunavir potențat poate crește expunerea la colchicină. (inhibarea CYP3A și/ sau P-gp) | La pacienții cu funcție renală și hepatică normală se recomandă o scădere a dozei de colchicină sau o întrerupere a tratamentului cu colchicină dacă este necesară administrarea concomitentă de darunavir potențat. La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică este contraindicată administrarea de colchicină concomitent cu darunavir potențat (vezi pct. 4.3 și 4.4). |
| ANTIMALARICE | | |
| Artemeter/ Lumefantrină 80/480 mg, 6 doze la 0, 8, 24, 36, 48, și 60 de ore | artemeter ASC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinină ASC ↓ 18% dihidroartemisinină C _{min} ↔ dihidroartemisinină C _{max} ↓ 18% lumefantrină ASC ↑ 175 % lumefantrină C _{min} ↑ 126 % lumefantrină C _{max} ↑ 65 % darunavir ASC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔ | Administrarea concomitentă de darunavir potențat și artemeter/lumefantrină se poate utiliza fără ajustarea dozelor; totuși, din cauza creșterii expunerii la lumefantrină, este necesară prudență. |
| ANTIMICOBACTERIENE | | |
| Rifampicină Rifapentină | Nestudiată. Rifapentina și rifampicina sunt inductori puternici ai activității CYP3A și s-a demonstrat că determină o scădere marcată a concentrațiilor plasmatice ale altor inhibitori de protează, ceea ce poate avea ca rezultat pierderea răspunsului virologic și o dezvoltare a rezistenței (inducția enzimelor CYP450). | Administrarea concomitentă de rifapentină și darunavir potențat este contraindicată. Administrarea concomitentă a de rifampicină și darunavir potențat este contraindicată (vezi pct. 4.3). |

| | | |
|--|--|--|
| | În încercările de a depăși expunerea scăzută prin creșterea dozei altor inhibitori de protează cu ritonavir, în cazul rifampicinei a fost observată creșterea frecvenței de apariție a reacțiilor adverse hepatice. | |
| Rifabutină 150 mg o dată la câte două zile | <p>rifabutină ASC** ↑ 55%</p> <p>rifabutină C_{min}** ↑ ND</p> <p>rifabutină C_{max}** ↔</p> <p>darunavir ASC ↑ 53%</p> <p>darunavir C_{min} ↑ 68%</p> <p>darunavir C_{max} ↑ 39%</p> <p>** suma părților active ale rifabutinei (medicamentul mamă + metabolitul 25-O-dezacetil)</p> <p>Studiul clinic de interacțiune medicamentoasă a demonstrat o expunere zilnică sistemică comparabilă pentru rifabutină între monoterapia cu doza de 300 mg o dată pe zi și un tratament cu doza de 150 mg administrată la interval de două zile concomitent cu darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg de două ori pe zi), cu o creștere de aproape 10 ori a expunerii zilnice la meabolitul activ 25-O-dezacetilrifabutină. În plus, ASC a sumei părților active ale rifabutinei (medicamentul mamă +metabolitul 25-O-dezacetilrifabutină) a crescut de 1,6 ori, în timp ce C_{max} a rămas comparabilă. Lipsesc datele de comparație cu o doză de referință de 150 mg o dată pe zi.</p> <p>(Rifabutină este un inductor și un substrat pentru CYP3A). O creștere a expunerii sistemice la darunavir a fost observată când darunavir administrat concomitent cu 100 mg ritonavir a fost administrată concomitent cu rifabutină (150 mg o dată la fiecare două zile).</p> | <p>O reducere a dozei de rifabutină cu 75% din doza uzuală de 300 mg pe zi (adică rifabutină 150 mg la interval de două zile) și monitorizarea atentă a evenimentelor adverse determinate de rifabutină este necesară la pacienții cărora li se administrează concomitent darunavir administrat împreună cu ritonavir. În cazul unor probleme de siguranță, trebuie avute în vedere o creștere ulterioară a intervalului dintre administrarea dozelor de rifabutină și/sau monitorizarea concentrațiilor de rifabutină.</p> <p>Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind tratamentul adecvat al tuberculozei la pacienții infectați cu HIV.</p> <p>Pe baza profilului de siguranță al darunavir/ritonavir, această creștere a expunerii la darunavir în prezența rifabutinei nu necesită ajustarea dozei pentru darunavir/ritonavir.</p> <p>Pe baza modelului farmacocinetic, această reducere de 75% a dozei este, de asemenea, aplicabilă dacă pacienților li se administrează rifabutină la alte doze decât 300 mg/zi.</p> <p>Nu este recomandată administrarea concomitentă de rifabutină cu darunavir administrat împreună cu cobicistat.</p> |
| ANTINEOPLAZICE | | |
| Dasatinib Nilotinib Vinblastină Vincristină Everolimus Irinotecan | Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antineoplazice. (inhibarea CYP3A) | <p>Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot crește în cazul administrării concomitente cu darunavir potențat ceea ce duce la un potențial de creștere a evenimentelor adverse asociate de obicei cu aceste medicamente.</p> <p>Se recomandă prudență la administrarea concomitentă a unuia dintre acești agenți neoplazici cu darunavir potențat.</p> <p>Nu este recomandată utilizarea concomitentă de everolimus sau irinotecan și darunavir potențat..</p> |
| ANTIPSIHOTICE/NEUROLEPTICE | | |
| Quetiapină | Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antipsihotice | Administrarea concomitentă darunavir potențat și quetiapină este contraindicată deoarece poate crește |

| | | |
|--|---|---|
| | (inhibarea CYP3A) | toxicitatea quetiapinei. Concentrațiile plasmatice crescute de quetiapină pot duce la comă (vezi pct. 4.3). |
| Perfenazină Risperidonă Tioridazină Lurasidonă Pimozidă Sertindol | Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antipsihotice. (inhibarea CYP3A, CYP2D6 și/sau P-gp) | În cazul administrării concomitente cu darunavir potențat, poate fi necesară o reducere a dozei acestor medicamente. Este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și pimozidă sau sertindol (vezi pct. 4.3). |
| <i>β-BLOCANTE</i> | | |
| Carvedilol Metoprolol Timolol | Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor β-blocante. (inhibare a CYP2D6) | Este recomandată monitorizare clinică atunci când darunavir potențat se administrează concomitent cu β-blocante. Trebuie avută în vedere reducerea dozei β-blocantului. |
| <i>BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU</i> | | |
| Amlodipină Diltiazem Felodipină Nicardipină Nifedipină Verapamil | Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmatice ale blocantelor canalelor de calciu (inhibare a CYP3A și/sau CYP2D6) | Este recomandată monitorizarea clinică a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu darunavir potențat. |
| <i>CORTICOSTEROIZI</i> | | |
| Corticosteroidi metabolizați în principal de CYP3A (inclusiv betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon) | Fluticazonă: într-un studiu clinic, în care au fost administrate concomitent capsule de 100 mg ritonavir de două ori pe zi cu 50 μg propionat de fluticazonă intranasal (de 4 ori pe zi) timp de 7 zile la subiecți sănătoși, concentrațiile plasmatiche de propionat de fluticazonă au crescut semnificativ, în vreme ce valorile cortizolului endogen au scăzut cu aproximativ 86% (interval de încredere 90% de 82-89%). Efecte mai mari pot fi anticipate la administrarea inhalatorie a fluticazonei. La pacienții în tratament cu ritonavir și fluticazonă administrată intranasal sau pe cale inhalatorie au fost raportate efecte corticosteroidiene sistemice, incluzând sindromul Cushing și inhibarea corticosuprarenaliană. Nu se cunosc efectele unei expuneri sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatiche de ritonavir. Alți corticosteroidi: nestudiată. Concentrațiile plasmatiche ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu darunavir stimulat, ceea ce duce la scăderea concentrațiilor serice de cortizol. | Administrarea concomitentă de darunavir stimulat și corticosteroidi metabolizați de către CYP3A (de exemplu, propionat de fluticazonă sau alte corticosteroidi inhalatori sau nazali) poate crește riscul apariției efectelor corticosteroide sistemice, inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenală. Administrarea concomitentă cu corticosteroidi metabolizați de CYP3A nu este recomandată decât dacă beneficiul potențial pentru pacient depășește riscul, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru efecte sistemice de tip steroidic. Trebuie luați în considerare corticosteroidi alternativi, care sunt mai puțin dependenți de metabolismul CYP3A, de exemplu, beclometazona pentru utilizare intranasală sau inhalatorie, în special pentru utilizarea pe termen lung. |
| Dexametazonă (sistemic) | Nestudiată. Dexametazona poate scădea concentrațiile plasmatiche ale darunavirului. (inducția CYP3A) | Dexametazona administrată sistemic trebuie utilizată cu prudență concomitent cu darunavir potențat. |
| <i>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ENDOTELINEI</i> | | |

| | | |
|---|---|--|
| Bosentan | Nestudiată. Utilizarea concomitentă de bosentan și darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmatiche ale bosentanului. Se așteaptă ca bosentan să scadă concentrațiile plasmatiche ale darunavirului și/sau ale potențatorului său farmacocinetic. (inducție a CYP3A) | Trebuie monitorizată tolerabilitatea pacienților la bosentan când se administrează concomitent cu darunavir împreună cu o doză mică de ritonavir. Nu este recomandată administrarea de darunavir potențat cu cobicistat concomitent bosentan. |
| MEDICAMENTE ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ ÎN HEPATITA CU VIRUS C (HVC) | | |
| Inhibitori de protează NS3-4A | | |
| Elbasvir/grazoprevir | Darunavir potențat poate crește expunerea la grazoprevir. (inhibarea CYP3A și OATP1B) | Este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și elbasvir/grazoprevir (vezi pct. 4.3). |
| Boceprevir 800 mg de trei ori pe zi | boceprevir ASC ↓ 32% boceprevir C _{min} ↓ 35% boceprevir C _{max} ↓ 25% darunavir ASC ↓ 44% darunavir C _{min} ↓ 59% darunavir C _{max} ↓ 36% | Nu este recomandată administrarea concomitentă de darunavir potențat și boceprevir. |
| Glecaprevir/pibrentasvir | Pe baza considerentelor teoretice, darunavirul potențat este posibil să crească expunerea la glecaprevir și pibrentasvir. (inhibarea P-gp, BCRP și/sau OATP1B1/3) | Nu este recomandată administrarea concomitentă de darunavir potențat și glecaprevir/pibrentasvir. |
| Simeprevir | simeprevir ASC ↑ 159% simeprevir C _{min} ↑ 358% simeprevir C _{max} ↑ 79% darunavir ASC ↑ 18% darunavir C _{min} ↑ 31% darunavir C _{max} ↔ Doza de simeprevir utilizată în acest studiu privind interacțiunile a fost de 50 mg în cazul administrării concomitent cu asocierea darunavir/ritonavir, comparativ cu doza de 150 mg în grupul de tratament cu simeprevir administrat în monoterapie. | Nu este recomandată administrarea concomitentă de darunavir potențat și simeprevir. |
| PRODUSE PE BAZĂ DE PLANTE | | |
| Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nestudiată. Este de așteptat ca sunătoarea să scadă concentrațiile plasmatiche ale darunavir sau ale potențatorilor săi farmacocinetici. (inducția CYP450). | Darunavir potențat nu trebuie utilizat concomitent cu preparate din plante care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>), (vezi pct. 4.3). Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, se întrerupe administrarea acesteia și, dacă este posibil, se verifică valorile viremiei. Expunerea la darunavir (și, de asemenea, expunerea la ritonavir) poate crește la întreruperea administrării sunătoarei. Efectul inductor enzimatic poate persista cel puțin 2 săptămâni după încetarea tratamentului cu sunătoare. |
| INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI | | |
| Lovastatină Simvastatină | Nestudiată. Este de așteptat ca lovastatina și simvastatina să aibă concentrații plasmatiche semnificativ crescute când sunt administrate concomitent cu | Concentrațiile plasmatiche crescute de lovastatină sau simvastatină pot cauza miopatie, inclusiv rabdmioliză. De aceea este |

| | | |
|---|--|--|
| | darunavir potențat. (inhibarea CYP3A) | contraindicată utilizarea concomitentă de darunavir potențat cu lovastatină și simvastatină (vezi pct. 4.3). |
| Atorvastatină 10 mg o dată pe zi | atorvastatin ASC ↑ 3-4 ori atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 ori atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 ori #darunavir/ritonavir atorvastatină ASC ↑ 290% ^Ω atorvastatină C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatină C _{min} ND ^Ω ^Ω cu darunavir/cobicicistat 800/150 mg | Când se intenționează administrarea concomitentă de atorvastatină cu darunavir potențat, se recomandă inițierea tratamentului cu o doză de 10 mg o dată pe zi. Creșterea treptată a dozei de atorvastatină poate fi ajustată după răspunsul clinic. |
| Pravastatină 40 mg doză unică | pravastatină ASC ↑ 81% [†] pravastatină C _{min} ND pravastatină C _{max} ↑ 63% [†] la un subgrup limitat de subiecți a fost observată o creștere a expunerii de până la 5 ori | Când se intenționează administrarea concomitentă de pravastatină și darunavir potențat, se recomandă inițierea tratamentului cu cea mai mică doză posibilă de pravastatină și creșterea treptată a acesteia până la efectul clinic dorit, concomitent cu monitorizarea pentru siguranță. |
| Rosuvastatină 10 mg o dată pe zi | rosuvastatină ASC ↑ 48% rosuvastatină C _{max} ↑ 144% bazate pe datele publicate cu darunavir/ritonavir rosuvastatină ASC ↑ 93% [§] rosuvastatină C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatină C _{min} ND [§] [§] cu darunavir/cobicicistat 800/150 mg | Când se intenționează administrarea concomitentă de rosuvastatină și darunavir potențat, se recomandă inițierea tratamentului cu cea mai mică doză posibilă de rosuvastatină și creșterea treptată a acesteia până la efectul clinic dorit, concomitent cu monitorizarea pentru siguranță. |
| ALȚI AGENȚI MODIFICATORI AI LIPIDELOR | | |
| Lomitapidă | Pe baza considerentelor teoretice, se așteaptă ca darunavir potențat să crească expunerea la lomitapideia atunci când sunt administrate concomitent. (inhibarea CYP3A). | Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3). |
| ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H₂ | | |
| Ranitidină 150 mg de două ori pe zi | #darunavir ASC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ | Darunavir potențat poate fi administrat concomitent cu antagoniști ai receptorilor H ₂ fără ajustări ale dozei. |
| IMUNOSUPRESIVE | | |
| Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus Everolimus | Nestudiată. Expunerea la aceste imunosupresoare va fi mărită când acestea sunt administrate concomitent cu darunavir potențat. (inhibarea CYP3A) | În cazul administrării concomitente, este necesară monitorizarea terapeutică a imunosupresorului. Nu este recomandată utilizarea everolimus concomitent cu darunavir potențat. |
| BETA-AGONIȘTI INHALATORI | | |
| Salmeterol | Nestudiat. Utilizarea concomitentă de salmeterol și darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmatice ale salmeterolului. | Nu este recomandată utilizarea concomitentă a salmeterolului și darunavir potențat. Administrarea concomitentă cu salmeterol poate determina creșterea riscului de evenimente adverse cardiovasculare, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală. |

| ANALGEZICE PE BAZĂ DE NARCOTICE / TRATAMENTUL DEPENDENȚEI DE OPIOIDE | | |
|---|--|--|
| Metadonă Doza individuală variază între 55 mg și 150 mg o dată pe zi | R(-) metadonă ASC ↓ 16% R(-) metadonă C _{min} ↓ 15% R(-) metadonă C _{max} ↓ 24% Pe de altă parte, este de așteptat ca darunavir /cobicistat să crească concentrațiile plasmatice de metadonă (vezi RCP cobicistat). | Nu este necesară o ajustare a de metadonă la începutul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz potențat. ajustarea dozei de metadonă poate necesară când sunt administrare concomitent o perioadă mai lungă de timp. De aceea, se recomandă monitorizarea clinică, deoarece terapia de întreținere poate să fie ajustată la unii pacienți. |
| Buprenorfină/naloxonă 8/2 mg–16/4 mg o dată pe zi | buprenorfină ASC ↓ 11% buprenorfină C _{min} ↔ buprenorfină C _{max} ↓ 8% norbuprenorfină ASC ↑ 46% norbuprenorfină C _{min} ↑ 71% norbuprenorfină C _{max} ↑ 36% naloxonă ASC ↔ naloxonă C _{min} ND naloxonă C _{max} ↔ | Importanța clinică a creșterii parametrilor farmacocinetici ai norbuprenorfinei nu a fost stabilită. Este posibil să nu fie necesare ajustări ale dozei la administrarea concomitentă cu darunavir potențat, dar se recomandă o monitorizare clinică atentă pentru semne de intoxicație cu opioizi. |
| Fentanil Oxicodonă Tramadol | Pe baza considerentelor teoretice, darunavir potențat poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor analgezice. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A) | Se recomandă monitorizare clinică atunci când darunavir potențat este administrat concomitent cu aceste analgezice. |
| CONTRACEPTIVE PE BAZĂ DE ESTROGEN | | |
| Drospirenonă Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg o dată pe zi) | drospirenonă ASC ↑ 58% ^e drospirenonă C _{min} ND ^e drospirenonă C _{max} ↑ 15% ^e etinilestradiol ASC ↓ 30% ^e etinilestradiol C _{min} ND ^e etinilestradiol C _{max} ↓ 14% ^e ^e cu darunavir/cobicistat | Când darunavir este administrat concomitent cu un produs care conține drospirenonă, se recomandă monitorizare clinică, datorită potențialei hiperpotasemii. |
| Etinilestradiol Noretindronă 35 μg/1 mg o dată pe zi | etinilestradiol ASC ↓ 44% ^β etinilestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindronă ASC ↓ 14% ^β noretindronă C _{min} ↓ 30% ^β noretindronă C _{max} ↔ ^β ^β cu darunavir/ritonavir | Măsurile contraceptive alternative sau suplimentare sunt recomandate când contraceptivele pe bază de estrogeni sunt administrate concomitent cu darunavir potențat. Pacientele care utilizează estrogeni ca terapie de substituție trebuie monitorizate clinic pentru semne de insuficiență estrogenică. |
| ANTAGONIST OPIOID | | |
| Naloxegol | Nestudiată. | Administrarea concomitentă de darunavir potențat și naloxegol este contraindicată. |
| INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI, TIPUL 5 (PDE-5) | | |
| Pentru tratamentul disfuncției erectile Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil | Într-un studiu de interacțiune [#] fost observată o expunere sistemică comparabilă la sildenafil în cazul administrării unei doze unice de 100 mg sildenafil și administrării unei doze unice de 25 mg sildenafil concomitent cu darunavir potențat cu o doză mică de ritonavir. | Este contraindicată administrarea concomitentă de avanafil și darunavir potențat (vezi pct. 4.3). Utilizarea concomitentă a altor inhibitori de PDE-5, pentru tratamentul disfuncției erectile, cu darunavir potențat trebuie efectuată cu prudență. Dacă este indicată utilizarea darunavir potențat concomitent cu sildenafil, vardenafil |

| | | |
|---|---|---|
| | | sau tadalafil, se recomandă ca sildenafil în doză unică să nu depășească 25 mg în 48 de ore, vardenafil în doză unică să nu depășească 2,5 mg în 72 ore sau tadalafil în doză unică să nu depășească 10 mg în 72 ore. |
| Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare Sildenafil Tadalafil | Nestudiată. Utilizarea concomitentă de sildenafil sau tadalafil, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare și darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmatice ale sildenafilului sau tadalafilului. (CYP3A inhibition) | Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare nu a fost stabilită o doză sigură și eficace sildenafil administrat cu darunavir potențat. Există un potențial crescut de evenimente adverse asociate cu sildenafil (inclusiv tulburări de vedere, hipotensiune arterială, erecție prelungită și sincopă). Prin urmare, este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și sildenafil administrat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, nu este recomandată administrarea concomitentă de tadalafil cu darunavir potențat. |
| INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI | | |
| Omeprazol 20 mg o dată pe zi | #darunavir ASC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ | Darunavir potențat poate fi administrat concomitent cu inhibitorii pompei de protoni fără ajustări ale dozei. |
| SEDATIVE/HIPNOTICE | | |
| Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zoldipem Midazolam (oral) Triazolam | Nestudiată. Sedativele/hipnoticele sunt metabolizate în proporție mare prin intermediul CYP3A. Administrarea concomitentă cu darunavir potențat poate determina o creștere mare a concentrației plasmatice a acestor medicamente. În cazul în care midazolam administrat parenteral este administrat concomitent cu darunavir potențat în asocieră cu o doză mică de ritonavir, acesta poate determina o creștere mare a concentrației acestei benzodiazepine. Datele obținute în cazul utilizării concomitente de midazolam parenteral cu alți protează sugerează o posibilă 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice midazolam. | Este recomandată monitorizare clinică în cazul administrării darunavir potențat concomitent cu concomitent cu aceste sedative/hipnotice și avută în vedere scăderea dozei acestor sedative/hipnotice. Dacă midazolam este administrat parenteral concomitent cu darunavir potențat, administrarea trebuie efectuată unitate de terapie intensivă (UTI) sau unitate similară, care asigură monitorizare clinică atentă și abordare medicală adecvată în deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare o ajustare a dozei de midazolam, în special dacă este administrată mai mult de o doză midazolam. Este contraindicată administrarea de darunavir potențat concomitent cu triazolam sau midazolam utilizat oral (vezi pct. 4.3). |
| TRATAMENT PENTRU EJACULAREA PRECOCE | | |
| Dapoxetină | Nestudiată. | Administrarea concomitentă de |

| | | |
|------------------------------|-------------|---|
| | | darunavir potențat și dapoxetină este contraindicată. |
| MEDICAMENTE UROLOGICE | | |
| Fesoterodină | Nestudiată. | A se utiliza cu precauție. A se monitoriza reacțiile adverse ale fesoterodinei sau solifenacinei, reducerea dozei de fesoterodină sau solifenacină poate fi necesară. |
| Solifenacină | | |

#Au fost efectuate studii la doze de darunavir mai mici decât cele recomandate sau cu un regim de dozaj diferit (vezi pct. 4.2 Doze).

†Eficacitatea și siguranța administrării darunavir în asociere cu 100 mg ritonavir și oricare alți IP HIV (de exemplu (fos)amprenavir, nelfinavir și tipranavir) nu a fost stabilită la pacienții diagnosticați cu HIV. Conform ghidurilor actuale, în general, nu este recomandată terapia dublă cu inhibitori de protează.

*Studiul a fost efectuat cu tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 300 mg o dată pe zi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea agenților antiretrovirali în tratamentul infecției HIV la femeile gravide și prin urmare pentru reducerea riscului de transmisie verticală a infecției HIV la nou-născut, trebuie luate în considerare atât datele obținute la animale cât și experiența clinică la femeile gravide.

La gravide nu s-au efectuat studii adecvate, controlate, asupra evoluției sarcinii cu darunavir. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Darunavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, trebuie folosit în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial.

Tratamentul cu darunavir/cobicistat 800/150 mg administrat în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir (vezi pct. 5.2), care poate fi asociată cu un risc crescut de eșec al tratamentului și un risc crescut de transmitere a infecției cu HIV la copil. Tratamentul cu darunavir/cobicistat nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar în cazul femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu darunavir/cobicistat, tratamentul trebuie schimbat cu un regim alternativ (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă darunavir este excretat în laptele uman. Studiile la șobolani au demonstrat că darunavir este excretat în lapte și că la concentrații mari (1000 mg/kg și zi) a rezultat o acțiune toxică.

Datorită atât potențialului de transmitere a HIV, cât și potențialului de reacții adverse la copiii alăptați, mamele trebuie instruite să nu alăpteze în nici un caz, dacă li se administrează tratament cu Darunavir Krka.

Fertilitatea

La om, nu sunt disponibile date despre efectul darunavirului asupra fertilității. Nu s-a constatat niciun efect asupra capacității de împerechere sau asupra fertilității la șobolani tratați cu darunavir (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Darunavir în asociere cu cobicistat sau cu ritonavir nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, la unii pacienți s-au raportat amețeli în cursul tratamentului cu regimuri care conțin darunavir, administrată concomitent cu cobicistat sau cu o doză mică de ritonavir, și acest lucru trebuie avut în vedere când luăm în

considerare capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe parcursul programului de dezvoltare clinică (N=2613 subiecți tratați anterior care au început terapia cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi), 51,3% dintre subiecți au prezentat cel puțin o reacție adversă. Durata medie totală a tratamentului a fost de 95,3 săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice și ca rapoarte spontane, sunt diareea, greața, erupția cutanată tranzitorie, cefaleea și vărsăturile. Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt insuficiența renală acută, infarctul miocardic, sindromul inflamator de reconstrucție imună, trombocitopenia, osteonecroza, diareea, hepatita și febra.

Analiza la 96 de săptămâni a profilul de siguranță al darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi în tratamentul subiecților netratați anterior a fost similar celui observat cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi la subiecții tratați anterior, cu excepția stării de greață, care a fost observată mai frecvent la subiecții netratați anterior. Aceasta a fost indusă de o stare de greață de intensitate ușoară. Analiza la 192 de săptămâni la subiecții netratați anterior, în care durata medie a tratamentului darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi a fost, în medie, de 162,5 săptămâni, nu a identificat date noi privind siguranța.

În timpul studiului clinic de fază III GS US 216 130 cu darunavir/cobicistat (N=313 pacienți atât netratați cât și tratați anterior), 66,5% dintre subiecți au prezentat cel puțin o reacție adversă. Durata medie a tratamentului a fost de 58,4 săptămâni. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost diareea (28%), greața (23%) și erupțiile cutanate tranzitorii (16%). Reacțiile adverse grave sunt diabetul zaharat, hipersensibilitatea (la medicament), sindromul inflamator de reconstrucție imună, erupțiile cutanate tranzitorii și vărsăturile.

Pentru informații referitoare la cobicistat, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului cobicistat.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate pe clase de sisteme, aparate și organe (CSAO) și pe categorii de frecvență. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $<1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse observate cu darunavir/ritonavir în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață

| Categoriile de frecvență Clase de sisteme, aparate și organe | Reacții adverse |
|---|---|
| <i>Infecții și infestări</i> | |
| Mai puțin frecvente | herpes simplex |
| <i>Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic</i> | |
| Mai puțin frecvente | trombocitopenie, neutropenie, anemie, leucopenie |
| Rare | creștere a numărului eozinofilelor |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> | |
| Mai puțin frecvente | sindromul de reconstrucție inflamatorie imună, hipersensibilitate (la medicament) |
| <i>Tulburări endocrine</i> | |
| Mai puțin frecvente | hipotiroidism, creșterea hormonului tirostimulant în sânge |
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> | |

| | |
|--|---|
| Frecvente | diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, hiperlipidemie |
| Mai puțin frecvente | gută, anorexie, scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, creștere ponderală, hiperglicemie, rezistență la insulină, scăderea lipoproteinelor cu densitate mare, creștere a apetitului alimentar, polidipsie, creștere a lactat dehidrogenazei serice |
| <i>Tulburări psihice</i> | |
| Frecvente | insomnie |
| Mai puțin frecvente | depresie, dezorientare, anxietate, tulburări ale somnului, vise anormale*, coșmaruri, scăderea libidoului |
| Rare | stare confuzională, modificări ale dispoziției, neliniște |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i> | |
| Frecvente | cefalee, neuropatie periferică, amețeli |
| Mai puțin frecvente | letargie, parestezie, hipoestezie, disgeuzie, perturbarea atenției, afectarea memoriei, somnolență |
| Rare | sincopă, convulsii, ageuzie, perturbarea fazelor somnului |
| <i>Tulburări oculare</i> | |
| Mai puțin frecvente | hiperemie conjunctivală, xeroftalmie |
| Rare | tulburări ale vederii |
| <i>Tulburări acustice și vestibulare</i> | |
| Mai puțin frecvente | vertij |
| <i>Tulburări cardiace</i> | |
| Mai puțin frecvente | infarct miocardic, angină pectorală, interval QT prelungit pe electrocardiogramă, tahicardie |
| Rare | infarct miocardic acut, bradicardie sinusală, palpitații |
| <i>Tulburări vasculare</i> | |
| Mai puțin frecvente | hipertensiune arterială, eritem facial |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și ale mediastinului</i> | |
| Mai puțin frecvente | dispnee, tuse, epistaxis, iritație a gâtului |
| Rare | rinoree |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i> | |
| Foarte frecvente | diaree |
| Frecvente | vărsături, greață, durere abdominală, creștere a amilazei sanguine, dispepsie, distensie abdominală, flatulență |
| Mai puțin frecvente | pancreatită, gastrită, boală de reflux gastroesofagian, stomatită aftoasă, eructații, xerostomie, disconfort abdominal, constipație, creștere a valorilor lipazei, vărsături, disestezie bucală |
| Rare | stomatită, hematemeză, cheilită, buze uscate, limbă saburală |
| <i>Tulburări hepatobiliare</i> | |
| Frecvente | creștere a alanin aminotransferazei* |
| Mai puțin frecvente | hepatită, hepatită citolitică, steatoză hepatică, hepatomegalie, creștere a transaminazelor, creștere a aspartat aminotransferazei*, creștere a bilirubinei plasmatică, creștere a fosfatazei alcaline plasmatică*, creștere a gama glutamil transferazei |

| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | |
|---|--|
| Frecvente | erupții cutanate tranzitorii (inclusiv erupții cutanate maculare, maculopapuloase, papuloase, eritematoase și pruriginoase) , prurit |
| Mai puțin frecvente | angioedem, erupție cutanată tranzitorie generalizată, dermatită alergică, urticarie, |
| Rare | eczemă, eritem, hiperhidroză, transpirații nocturne, alopecie, acnee, xerodermie, |
| Frecvență necunoscută | pigmentarea unghiilor DRESS, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, dermatită, dermatită seboreică, leziuni cutanate, xerodermie necroliză epidermică toxică, pustuloză exentematică generalizată acută |
| <i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | |
| Mai puțin frecvente | mialgii, osteonecroză, spasme musculare, slăbiciune musculară, artralgii, dureri în extremități, osteoporoză, creștere a creatinfosfokinazei plasmatic |
| Rare | rigiditate musculoscheletică, artrită, rigiditatea articulațiilor |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i> | |
| Mai puțin frecvente | insuficiență renală acută, insuficiență renală, nefrolitiază, creștere a creatininei plasmatic, proteinurie, bilirubinurie, disurie, nicturie, polakiurie |
| Rare | scăderea clearance-ului renal al creatininei |
| <i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i> | |
| Mai puțin frecvente | disfuncție erectilă, ginecomastie |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | |
| Frecvente | astenie, fatigabilitate |
| Mai puțin frecvente | febră, durere toracică, edeme periferice, stare generală de rău, senzație de căldură, iritabilitate, durere |
| Rare | frisoane, senzații anormale, xeroză |

Reacții adverse observate cu darunavir/cobicistat la pacienți adulți

| Categorii de frecvență Clase de sisteme, aparate și organe | Reacții adverse |
|---|---|
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> | |
| Frecvente | hipersensibilitate (la medicament) |
| Mai puțin frecvente | sindromul inflamator de reconstrucție imună |
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> | |
| Frecvente | anorexie, diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, hiperlipidemie |
| <i>Tulburări psihice</i> | |
| Frecvente | vise anormale |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i> | |
| Foarte frecvente | cefalee |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i> | |

| | |
|---|--|
| Foarte frecvente | diaree, greață |
| Frecvente | vărsături, durere abdominală, distensie abdominală, dispepsie, flatulență, creștere a enzimelor pancreatice |
| Mai puțin frecvente | pancreatită acută |
| <i>Tulburări hepatobiliare</i> | |
| Frecvente | creștere a enzimelor hepatice |
| Mai puțin frecvente | hepatită, hepatită citolică |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | |
| Foarte frecvente | erupții cutanate tranzitorii (inclusiv erupție maculară, maculopapulară, eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată și dermatită alergică) |
| Frecvente | |
| Rare | angioedem, prurit, urticarie |
| Cu frecvență necunoscută | reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice*, sindrom Stevens Johnson* necroliză epidermală toxică*, pustuloză exanthematoasă generalizată, acută |
| <i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | |
| Frecvente | mialgii |
| Mai puțin frecvente | osteonecroză* |
| <i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i> | |
| Mai puțin frecvente | ginecomastie* |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | |
| Frecvente | fatigabilitate |
| Mai puțin frecvente | astenie |
| <i>Investigații diagnostic</i> | |
| Frecvente | creștere a creatininei plasmatice |

*aceste reacții adverse nu au fost raportate în studiile clinice darunavir/cobicistat, dar au fost raportate în cazul tratamentului darunavir/ritonavir și există posibilitatea de raportare și în cazul darunavir/cobicistat.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Erupția cutanată tranzitorie

În cadrul studiilor clinice, erupția cutanată tranzitorie a fost de cele mai multe ori ușoară până la moderată, adesea apărând în decursul primelor patru săptămâni de tratament și dispărând o dată cu continuarea administrării dozei. În cazul unei reacții cutanate severe, vezi atenționarea de la pct. 4.4. Într-un studiu cu un singur braț de tratament care a investigat darunavir în doză de 800 mg administrată o dată pe zi în asociere cu cobicistat 150 mg o dată pe zi și alte medicamente antiretrovirale, 2,2% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza erupției cutanate tranzitorii.

În timpul programului de dezvoltare clinică a raltegravir în tratamentul pacienților tratați anterior, erupția cutanată tranzitorie, indiferent de cauză, s-a observat mai frecvent în cazul regimurilor de tratament ce conțineau darunavir/ritonavir + raltegravir în comparație cu cele ce conțineau darunavir/ritonavir fără raltegravir sau raltegravir fără darunavir/ritonavir. Erupția cutanată tranzitorie considerată de investigator ca fiind corelată cu medicația a apărut cu o frecvență similară. Frecvențele erupției cutanate tranzitorii ajustate în funcție de expunere (din toate cauzele) au fost de 10,9, 4,2, și respectiv 3,8 per 100 pacient-ani (PA); iar pentru erupția cutanată tranzitorie corelată cu

medicația frecvențele au fost de 2,4, 1,1, și respectiv 2,3 per 100 PA. Erupțiile cutanate tranzitorii observate în studiile clinice au fost de severitate ușoară spre moderată și nu au condus la întreruperea terapiei (vezi pct. 4.4).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Tulburări musculo-scheletice

În cursul utilizării inhibitorilor de protează, în special în asocieră cu INRT, au fost raportate valori crescute ale CPK, mialgii, miozite și, rareori, rabdomioliză.

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Sindromul inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imunologic sever la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate, poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau la infecții oportuniste reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Sângerarea la pacienții cu hemofilie

S-au înregistrat raportări privind creșterea numărului de sângerări spontane la pacienții cu hemofilie cărora li se administrează tratament antiretroviral cu inhibitori de protează (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți are la bază analiza la 48 de săptămâni a datelor de siguranță din trei studii clinice de Fază II. Au fost evaluate următoarele categorii de pacienți (vezi pct.5.1):

- 80 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani și cântărind cel puțin 20 kg, infectați cu virusul HIV-1 și tratați anterior cu TAR, care au fost tratați cu darunavir comprimate cu doză mică de ritonavir administrat de două ori pe zi, în asocieră cu alte medicamente antiretrovirale.
- 21 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani și cântărind între 10 kg și < 20 kg (16 participanți cu greutate corporală cuprinsă între 15 kg și < 20 kg), infectați cu virusul HIV-1 și tratați anterior cu TAR, cărora li s-a administrat darunavir suspensie orală cu doză mică de ritonavir administrat de două ori pe zi, în asocieră cu alte medicamente antiretrovirale.
- 12 pacienți copii și adolescenți infectați cu virusul HIV-1 netratați anterior cu TAR cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg tratați cu darunavir comprimate cu doză mică de ritonavir administrat o dată pe zi în asocieră cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.1).

În general, profilul de siguranță la acești copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la populația adultă.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitei B și/sau hepatitei C

Printre cei 1968 de pacienți care au fost tratați anterior, cărora li se administrează darunavir, administrată concomitent cu ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi, 236 de pacienți au fost infectați concomitent cu hepatită B sau C. Este posibil ca mai ales pacienții infectați concomitent să fi prezentat creșteri ale valorilor transaminazelor la momentul inițial și în urma tratamentului, comparativ cu cei fără hepatită cronică virală (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La om, experiența unui supradozaj acut al darunavir, administrată concomitent cu doză mică de cobicistat sau de ritonavir, este limitată. La voluntari sănătoși s-au administrat doze unice de până la 3200 mg darunavir sub formă de soluție orală și de până la 1600 mg darunavir sub formă de comprimat în asociere cu ritonavir, fără efecte simptomatice defavorabile.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul darunavir. Tratamentul supradozajului darunavir constă din măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

Deoarece darunavir este legat într-o proporție mare de proteinele plasmatiche, dializa este puțin probabil să fie benefică în îndepărtarea semnificativă a substanței active.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, inhibitori de protează, codul ATC: J05AE10.

Mecanism de acțiune

Darunavir este un inhibitor al dimerizării și al activității catalitice a proteazei HIV-1 (K_D de $4,5 \times 10^{-12}M$). Inhibă selectiv scindarea poliproteinelor HIV codate Gag-Pol în celulele infectate de virus, prevenind astfel formarea de particule virale mature infectante.

Activitatea antivirală *in vitro*

Darunavir demonstrează o activitate contra tulpinilor de laborator și izolatelor clinice de HIV-1 și tulpinilor de laborator HIV-2 în liniile celulare de celule T infectate acut, celule mononucleare umane din sângele periferic și monocite/macrofage umane cu valori mediane ale CE_{50} variind de la 1,2 la 8,5 nM (0,7 la 5,0 ng/ml). Darunavir demonstrează activitate antiretrovirală *in vitro* contra unui număr mare de izolate primare de HIV-1 grup M (A,B,C, D, E, F, G) și de grup O cu valori CE_{50} variind de la $< 0,1$ la 4,3 nM.

Aceste valori CE_{50} sunt mult sub intervalul concentrațiilor toxice celulare 50% de 87 μM la $>100 \mu M$.

Rezistența

Selecția *in vitro* a virusului rezistent la darunavir din tipul HIV-1 sălbatic a fost îndelungată (>3 ani). Virusurile selectate au fost incapabile să crească în prezența concentrațiilor de darunavir de peste 400 nM. Virusurile selectate în aceste condiții și demonstrând sensibilitate scăzută la darunavir (interval: 23–50 de ori) au cuprins 2 până la 4 substituții de aminoacizi în gena proteazei. Sensibilitatea scăzută la darunavir a virusurilor emergente în experimentul de selecție nu a putut fi explicată prin apariția acestor mutații în domeniul proteazei.

Datele din studiul clinic la pacienții tratați anterior cu TAR (studiul *TITAN* și analiza cumulată a studiilor *POWER 1, 2 și 3* și *DUET 1 și 2*) au demonstrat că răspunsul virologic la darunavir administrată concomitent cu doze mici de ritonavir a fost scăzut când 3 sau mai multe MAR (V11I,

V32I, L33F, I47V, I50V, I54L sau M, T74P, L76V, I84V și L89V) la darunavir au fost prezente inițial sau atunci când acestea au apărut în cursul tratamentului.

Creșterea inițială a factorului de multiplicare (FM) al CE50 de darunavir fost asociată cu răspuns virologic în scădere. S-au identificat limite inferioare de 10 și maxime de 40, ca praguri de sensibilitate clinică. Izolatele virale cu nivel inițial $FM \leq 10$ sunt sensibile; izolate virale cu $FM > 10$ până la 40 au sensibilitate scăzută; izolatele virale cu $FM > 40$ sunt rezistente (vezi Rezultate clinice).

Virusurile izolate de la pacienții tratați cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi care au prezentat eșec virologic prin rebound care au fost inițial susceptibile la tipranavir au rămas, în marea majoritate a cazurilor, susceptibile la tipranavir după tratament.

Cele mai mici rate de apariție a virusului HIV rezistent sunt observate la pacienții la care nu s-a administrat TAR care sunt tratați pentru prima oară cu darunavir în asocieri cu alte TAR.

Tabelul de mai jos prezintă dezvoltarea mutațiilor proteazei HIV-1 și pierderea susceptibilității la IP în cazul eșecurilor virologice la final în cadrul studiilor clinice *ARTEMIS*, *ODIN* și *TITAN*.

| | ARTEMIS Săptămâna 192 | ODIN Săptămâna 48 | | TITAN Săptămâna 48 |
|--|---|---|--|---|
| | darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi N=343 | darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi N=294 | darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi N=296 | darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi N=298 |
| Numărul total al eșecurilor virologice, n (%) | 55 (16,0%) | 65 (22,1%) | 54 (18,2%) | 31 (10,4%) |
| Pacienți cu rebound | 39 (11,4%) | 11 (3,7%) | 11 (3,7%) | 16 (5,4%) |
| Subiecți fără antecedente de supresie | 16 (4,7%) | 54 (18,4%) | 43 (14,5%) | 15 (5,0%) |
| Numărul pacienților cu eșec virologic și genotipare pereche inițiere/final, mutații în curs de apariție ^b la final, n/N | | | | |
| Mutații IP principale | 0/43 | 1/60 | 0/42 | 6/28 |
| (majore) IP MAR | 4/43 | 7/60 | 4/42 | 10/28 |
| Numărul de subiecți cu eșec virologic și fenotipare pereche inițiere/final, arătând dispariția sensibilității la IP la final comparativ cu momentul inițial, n/N | | | | |
| IP | | | | |
| darunavir | 0/39 | 1/58 | 0/41 | 3/26 |
| amprenavir | 0/39 | 1/58 | 0/40 | 0/22 |
| atazanavir | 0/39 | 2/56 | 0/40 | 0/22 |
| indinavir | 0/39 | 2/57 | 0/40 | 1/24 |
| lopinavir | 0/39 | 1/58 | 0/40 | 0/23 |
| saquinavir | 0/39 | 0/56 | 0/40 | 0/22 |
| tipranavir | 0/39 | 0/58 | 0/41 | 1/25 |

^aTLOVR non-VF algoritm cenzurat pe baza HIV-1 ARN < 50 copii/ml, exceptând *TITAN* (HIV-1 ARN < 400 copii/ml)

^blistele IAS-SUA

Rezistență încrucișată

FM al darunavir a fost mai mic de 10 ori pentru 90% din 3309 izolate clinice rezistente la amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir și/sau tipranavir, demonstrând că virusurile rezistente la cei mai mulți IP rămân sensibile la darunavir.

În eșecurile virologice din studiul clinic *ARTEMIS*, nu s-au observat cazuri de rezistență încrucișată cu alte IP. În eșecurile virologice din studiul GS US 216 130 nu s-a observat nicio rezistență încrucișată cu alți IP HIV.

Rezultate clinice

Efectul de potențare farmacocinetică al altui potențator farmacocinetic asupra darunavir a fost evaluat în cadrul unui studiu de fază I efectuat la voluntari sănătoși care au primit tratament cu darunavir 800 mg în asociere cu ritonavir în doză de 100 mg o dată pe zi, sau cu alt potențator farmacocinetic. Parametrii farmacocinetici ai darunavir la starea de echilibru au fost comparabili în cazul potențării cu ritonavir.

Adulți

Eficacitatea darunavir 800 mg o dată pe zi administrată concomitent cu 100 mg ritonavir o dată pe zi la pacienții care nu au mai fost tratați anterior cu TAR

Evidența eficacității darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi este bazată pe analiza la 192 de săptămâni a datelor din studiul ARTEMIS, de fază III, aflat în desfășurare, randomizat, controlat, deschis, privind tratamentul antiretroviral al pacienților netratați anterior, infectați cu HIV, care compară darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi cu lopinavir/ritonavir 800/200 mg pe zi (administrat ca regim cu două doze pe zi sau o doză pe zi). Amândouă brațele au utilizat un regim de fond fix, ce a constat din tenofovir fumarat 300 mg o dată pe zi și emtricitabină 200 mg o dată pe zi.

Tabelul de mai jos arată datele de eficacitate din analiza la 48 de săptămâni și la 96 de săptămâni a studiului ARTEMIS

| | ARTEMIS | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|--|
| | Săptămâna 48 ^a | | | Săptămâna 96 ^b | | |
| Rezultate | darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi N= 343 | Lopinavir/ritonavir 800/200 mg pe zi N= 346 | Diferența de tratament (În 95% al diferenței) | darunavir/ritonavir 800/100 mg q.d N= 343 | Lopinavir/ritonavir 800/200 mg pe zi N= 346 | Diferența de tratament (În 95% al diferenței) |
| ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^c Toți pacienții | 83,7% (287) | 78,3% (271) | 5,3% (-0,5; 11,2) ^d | 79,0% (271) | 70,8% (245) | 8,2% (1,7; 14,7) ^d |
| Nivel inițial ARN-HIV < 100000 | 85,8% (194/226) | 84,5% (191/226) | 1,3% (-5,2; 7,9) ^d | 80,5% (182/226) | 75,2% (170/226) | 5,3% (-2,3; 13,0) ^d |
| Nivel inițial ARN-HIV ≥ 100000 | 79,5% (93/117) | 66,7% (80/120) | 12,8% (1,6; 24,1) ^d | 76,1% (89/117) | 62,5% (75/120) | 13,6% (1,9; 25,3) ^d |
| Număr inițial de celule CD4+ < 200 | 79,4% (112/141) | 70,3% (104/148) | 9,2% (-0,8; 19,2) ^d | 78,7% (111/141) | 64,9% (96/148) | 13,9% (3,5; 24,2) ^d |
| Număr inițial de celule CD4+ ≥ 200 | 86,6% (175/202) | 84,3% (167/198) | 2,3% (-4,6; 9,2) ^d | 79,2% (160/202) | 75,3% (149/198) | 4,0% (-4,3; 12,2) ^d |
| Modificări față de momentul inițial în numărul celulelor CD4+ (x 10 ⁶ /l) ^e | 137 | 141 | | 171 | 188 | |

^aDate fundamentate pe analiza la săptămâna 48

^bDate fundamentate pe analiza la săptămâna 96

^cConsiderații după algoritmul TLOVR

^dPe baza unei aproximări normale a diferenței în răspunsul %

^eNeterminarea studiului este considerată eșec: pacienții care au întrerupt prematur sunt considerați ca având o modificare egală cu 0

Non-inferioritatea în răspunsul virologic la tratamentul cu darunavir/ritonavir, definită ca procentul

de pacienților cu valoarea plasmatică ARN HIV-1 < 50 copii/ml, a fost demonstrată (la o limita aleasă de non-inferioritate de 12%) atât pentru populațiile cuprinse în brațul „În Intenție-de-Tratament (IDT)”, cât și în brațul „În protocol (PP)” la analiza la 48 de săptămâni. Aceste rezultate au fost confirmate în analizele datelor la 96 de săptămâni de tratament în studiul clinic *ARTEMIS*. Aceste rezultate au fost susținute până la 192 de săptămâni de tratament în studiul Artemis.

Eficacitatea darunavir 800 mg o dată pe zi administrată concomitent cu 100 mg ritonavir o dată pe zi la pacienții tratați anterior cu TAR

ODIN este un studiu de fază III, randomizat, deschis care compară darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi față de darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi la pacienții infectați cu HIV-1 s-a administrat anterior cu TAR, pacienți la care testul screening al genotipului de rezistență darunavir fără MAR (de exemplu V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) și un screening ARN HIV-1 > 1000 copii/ml.

Analiza eficacității se bazează pe tratamentul cu durata de 48 săptămâni (vezi tabelul de mai jos).

Ambele brațe utilizează un regim terapeutic optimizat de bază

(ROB) ≥ 2 INRTs.

| ODIN | | | |
|--|--|---|---|
| Rezultate | darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi + ROB N=294 | darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi + ROB N=296 | Diferența între terapii (ÎI 95% din diferență) |
| ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^a | 72,1% (212) | 70,9% (210) | 1,2% (-6,1; 8,5) ^b |
| Cu valoarea inițială ARN HIV-1 (copii/ml) | | | |
| < 100000 | 77,6% (198/255) | 73,2% (194/265) | 4,4% (-3,0; 11,9) |
| ≥ 100000 | 35,9% (14/39) | 51,6% (16/31) | -15,7% (-39,2; 7,7) |
| Cu valoarea inițială a numărului de celule CD4+ (x 10 ⁶ /l) | | | |
| ≥ 100 | 75,1% (184/245) | 72,5% (187/258) | 2,6% (-5,1; 10,3) |
| < 100 | 57,1% (28/49) | 60,5% (23/38) | -3,4% (-24,5; 17,8) |
| Cu subtipul HIV-1 | | | |
| Tip B | 70,4% (126/179) | 64,3% (128/199) | 6,1% (-3,4; 15,6) |
| Tip AE | 90,5% (38/42) | 91,2% (31/34) | -0,7% (-14,0; 12,6) |
| Tip C | 72,7% (32/44) | 78,8% (26/33) | -6,1% (-2,6; 13,7) |
| Altele ^c | 55,2% (16/29) | 83,3% (25/30) | -28,2% (-51,0; -5,3) |
| Modificarea numărului mediu de celule CD4+ față de valoarea inițială (x 10 ⁶ /l) ^e | 108 | 112 | -5d (-25; 16) |

^aConsiderații conform algoritmului TLOVR

^bPe baza unei aproximări normale a diferenței de răspuns %

^cSubtipurile A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF și CRF06_CPX

^dDiferența în medie

^eConsiderarea ultimei observații efectuate

S-a demonstrat că la 48 săptămâni, răspunsul virologic, definit ca procentul de pacienți cu nivel ARN HIV-1 < 50 copii/ml, în tratament cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi este non-inferior (la o margine predefinită de non-inferioritate de 12%) comparativ cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi atât în populația IT, cât și în populația IDT și PP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi nu trebuie utilizat la pacienții la care s-a administrat

anterior TAR cu una sau mai multe mutații care asociază rezistență la darunavir (MAR-DRV) sau ARN HIV-1 ≥ 100000 copii/ml sau numărul celulelor CD4+ < 100 celule x 10⁶/l (vezi pct. 4.2 și 4.4). Sunt disponibile date limitate la pacienții cu subtipurile HIV-1 altele decât B.

Pacienți copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg netratați anterior cu TAR

Studiul **DIONE** este un studiu de fază II, deschis care a evaluat farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea darunavir în asociere cu ritonavir în doză mică la 12 copii și adolescenți infectați cu virusul HIV-1 netratați anterior cu TAR cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg. Acestor pacienți li s-a administrat darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Răspunsul virusologic a fost definit drept scăderea încărcării virale plasmatice de ARN HIV-1 cu cel puțin 1,0 log₁₀ comparativ cu momentul inițial.

| DIONE | |
|--|-----------------------------|
| | darunavir/ritonavir N=12 |
| Rezultate la săptămâna 48 | |
| ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^a | 83,3% (10) |
| Modificări procentuale față de momentul inițial în numărul celulelor CD4 ^{+b} | 14 |
| Modificări medii față de momentul inițial în numărul celulelor CD4 ^{+b} | 221 |
| Scădere față de inițial $\geq 1,0$ log ₁₀ a încărcării virale plasmatice | 100% |

^aConsiderații după algoritmul TLOVR.

^bNon-completarea este considerată ca eșec: pacienților care întrerup prematur li s-a atribuit o modificare egală cu 0.

Pentru rezultate suplimentare ale studiilor clinice la pacienții adulți și copii multiexperimentați cu TAR, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Darunavir Krka 600 mg comprimate.

Sarcina și postpartum

Un studiu clinic, desfășurat la 36 de femei gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, și postpartum (18 în fiecare braț), a evaluat administrarea darunavir/ritonavir (600/100 mg de două ori pe zi sau 800/100 mg o dată pe zi), în asociere cu un regim de bază. Răspunsul virusologic a fost păstrat de-a lungul perioadei de studiu în ambele brațe. La niciunul dintre cei 31 subiecți care au fost sub tratament antiretroviral, nu s-a identificat transmiterea virusului de la mamă la făt până la naștere. Nu există date noi relevante clinic referitoare la siguranță comparativ cu profilul de siguranță cunoscut al darunavir / ritonavir la adulții infectați cu HIV-1 (vezi pct 4.2, 4.4 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale darunavirului, administrat concomitent cu cobicistat sau cu ritonavir, au fost evaluate la voluntari adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV-1. Expunerea la darunavir a fost mai mare la pacienții infectați cu HIV-1 decât la subiecții sănătoși. Expunerea crescută la darunavir la pacienții infectați cu HIV-1 în comparație cu subiecții sănătoși poate fi explicată prin concentrațiile mai mari de glicoproteină $\alpha 1$ -acidă (GAA) la pacienții infectați cu HIV-1, având ca rezultat o legare în proporție mai mare a darunavirului de GAA plasmatice și, de aceea, concentrații plasmatice mai mari.

Darunavir este metabolizat în principal de CYP3A. Cobicistatul și ritonavirul inhibă CYP3A, prin aceasta crescând considerabil concentrațiile plasmatice de darunavir.

Pentru informații privind proprietățile farmacocinetice ale cobicistat, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cobicistat.

Absorbție

Darunavir a fost rapid absorbit după administrarea orală. Concentrația plasmatică maximă de darunavir în prezența unei doze mici de ritonavir este atinsă, în general, în decurs de 2,5–4 ore.

Biodisponibilitatea orală absolută a unei doze unice de 600 mg darunavir în monoterapie a fost de aproximativ 37% și a crescut la aproximativ 82% în prezența a 100 mg de două ori pe zi de ritonavir. Efectul de potențare farmacocinetică generală de către ritonavir a fost o creștere de aproximativ 14 ori în expunerea sistemică la darunavir, când o doză unică de 600 mg darunavir a fost administrată pe cale orală în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

Când este administrat fără alimente, biodisponibilitatea relativă a darunavirului în prezența cobicistatului sau a unei doze mici de ritonavir este cu 30% mai mică în comparație cu administrarea împreună cu alimentele. De aceea, comprimatele de darunavir trebuie administrate cu cobicistat sau cu ritonavir și cu alimente. Tipul de alimente nu afectează expunerea la darunavir.

Distribuție

Darunavir este legat de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 95%. Darunavir se leagă în special de glicoproteina α 1-acidă plasmatică.

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al darunavirului în monoterapie a fost de $88,1 \pm 59,0$ l (media \pm DS) și a crescut la $131 \pm 49,9$ l (media \pm DS) în prezența a 100 mg ritonavir de două ori pe zi.

Metabolizare

Experimentele *in vitro* cu microzomi hepatici umani (MHU) au indicat că darunavir suferă în principal o metabolizare oxidativă. Darunavir este metabolizat extensiv de sistemul hepatic CYP și aproape în exclusivitate de izoenzima CYP3A4. Un studiu clinic cu 14 C-darunavir la voluntari sănătoși a demonstrat că majoritatea radioactivității din plasmă după o doză unică de 400/100 mg darunavir cu ritonavir a fost determinată de substanța activă inițială. Cel puțin 3 metaboliți oxidativi ai darunavirului au fost identificați la oameni; toți au demonstrat activitate care a fost cel puțin de 10 ori mai redusă decât activitatea darunavirului contra tipului sălbatic de HIV.

Eliminare

După o doză de 400/100 mg de 14 C-darunavir cu ritonavir, aproximativ 79,5% și 13,9% din doza administrată de 14 C-darunavir poate fi regăsită în materiile fecale, respectiv urină. Darunavir nemodificat a reprezentat aproximativ 41,2% și 7,7% din doza administrată în fecale, respectiv urină.

Timpul de înjumătățire terminal prin eliminare al darunavirului a fost de aproximativ 15 ore când a fost asociat cu ritonavir.

Clearance-ul intravenos al darunavirului în monoterapie (150 mg) și în prezența unei doze mici de ritonavir a fost de 32,8 l/oră, respectiv de 5,9 l/oră.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica darunavirului în asociere cu ritonavir administrat de două ori pe zi la 74 de copii și adolescenți, tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani și cântărind cel puțin 20 kg, a demonstrat că dozele de darunavir/ritonavir, calculate în funcție de greutate, au avut ca rezultat o expunere la darunavir comparabilă cu aceea a adulților tratați cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica darunavirului în asociere cu ritonavir administrat de două ori pe zi la 14 copii și adolescenți cu vârste între 3 și < 6 ani și cântărind cel puțin 15 kg și < 20 kg, care au fost tratați anterior, a demonstrat că dozele corelate cu greutatea corporală au condus la o expunere a darunavirului comparabilă cu cea obținută la adulții tratați cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două

ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica darunavirului în asociere cu ritonavir administrat o dată pe zi la 12 pacienți copii și adolescenți netratați anterior cu TAR, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg, a demonstrat că tratamentul cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi determină o expunere la darunavir comparabilă celei obținute la adulți tratați cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi. Prin urmare, aceeași doză cu administrare o dată pe zi poate fi utilizată la adolescenți tratați anterior cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani și greutatea corporală de cel puțin 40 kg fără mutații care asociază rezistență la darunavir (MAR-DRV)* și care au concentrații plasmatiche de ARN HIV-1 < 100 000 copii/ml și număr de celule CD4+ \geq 100 celule $\times 10^6/l$ (vezi pct. 4.2).

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

Farmacocinetica darunavir în asociere cu ritonavir administrat o dată pe zi la 10 pacienți copii și adolescenți tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 14 kg și < 20 kg, a demonstrat că dozele corelate cu greutatea au avut ca rezultat o expunere la darunavir comparabilă cu cea obținută la adulți tratați cu darunavir/ritonavir 800/100 o dată pe zi (vezi pct. 4.2). În plus, modelarea farmacocinetică și simularea expunerilor la darunavir la pacienți copii și adolescenți în intervalul de vârstă de la 3 și < 18 ani, au confirmat expunerile la darunavir conform celor observate în studiile clinice și au permis identificarea regimului de dozare a darunavir/ritonavir administrat o dată pe zi în funcție de greutate, la pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg și care fie nu fuseseră tratați anterior cu TAR sau care au urmat tratament anterior, fără MAR-DRV* și care au concentrații plasmatiche de ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și număr de celule CD4 \geq 100 celule $\times 10^6/l$ (vezi pct. 4.2).

*MAR-DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V

Vârșnici

Analiza farmacocineticii populaționale la pacienții infectați cu HIV a arătat că farmacocinetica darunavirului nu este diferită în mod considerabil în intervalul de vârstă (18 la 75 ani) evaluat la pacienții infectați cu HIV (n=12, vârsta \geq 65) (vezi pct. 4.4). Totuși, la pacienții cu vârsta peste 65 ani sunt disponibile numai date limitate.

Sex

Analiza farmacocinetică populațională a arătat o expunere puțin mai mare la darunavir (16,8%) la femeile infectate cu HIV, comparativ cu bărbații. Această diferență nu este clinic relevantă.

Insuficiență renală

Rezultatele unei studii de echilibru al maselor, efectuat cu ^{14}C -darunavir potențat cu ritonavir, au arătat că aproximativ 7,7% din doza administrată de darunavir este excretată nemodificată în urină.

Cu toate că darunavirul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală, analiza farmacocinetică populațională a indicat faptul că farmacocinetica darunavirului nu a fost semnificativ influențată la pacienții infectați cu HIV cu insuficiență renală moderată (Clcreatinină între 30–60 ml/min, n=20) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Darunavirul este metabolizat în principal și eliminat de către ficat. Într-un studiu cu doze multiple cu darunavir/ritonavir (600/100 mg) de două ori pe zi, s-a demonstrat că la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasificarea Child-Pugh, clasa A, n=8) și moderată (clasificarea Child-Pugh, clasa B, n=8) concentrațiile plasmatiche totale au fost comparabile cu cele ale subiecților sănătoși. Totuși, concentrațiile de darunavir liber au fost mai mari cu aproximativ 55% (Clasa A în clasificarea Child-Pugh) respectiv 100% (Clasa B în clasificarea Child-Pugh). Semnificația clinică a acestei creșteri este necunoscută. Ca urmare, darunavir trebuie, să fie utilizată cu prudență la acești pacienți. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii darunavirului nu a fost studiat până acum (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Sarcina și postpartum

Expunerea la darunavir și ritonavir după administrarea de darunavir / ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi și darunavir / ritonavir 800/100 mg o dată pe zi, ca parte a unui regim antiretroviral a fost, în general, mai mic în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum. Cu toate acestea, pentru nivelul de darunavir nelegat (adică activ) parametri farmacocinetici au fost mai puțin reduși în timpul sarcinii comparativ cu postpartum, datorită unei creșteri în fracțiunea nelegată de darunavir în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum.

| Rezultatele farmacocinetice pentru darunavir total după administrarea de darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi, ca parte a unui regim antiretroviral, administrat în al doilea trimestru de sarcină, al treilea trimestru de sarcină și postpartum | | | |
|--|--|---|---|
| Farmacocinetica darunavir total (media ± DS) | Al doilea trimestru de sarcină (n=12)^a | Al treilea trimestru de sarcină (n=12) | Postpartum (6-12 săptămâni) (n=12) |
| C_{max} , ng/ml | 4668 ± 1097 | 5328 ± 1631 | 6659 ± 2364 |
| ASC_{12h} , ng.oră/ml | 39370 ± 9597 | 45880 ± 17360 | 56890 ± 26340 |
| C_{min} , ng/ml | 1922 ± 825 | 2661 ± 1269 | 2851 ± 2216 |

^a n=11 pentru ASC_{12h}

| Rezultatele farmacocinetice pentru darunavir total după administrarea de darunavir/ritonavir la 800/100 mg o dată pe zi, ca parte a unui regim antiretroviral, administrat în al doilea trimestru de sarcină, al treilea trimestru de sarcină și postpartum | | | |
|--|--|---|---|
| Farmacocinetica darunavir total (media ± DS) | Al doilea trimestru de sarcină (n=17) | Al treilea trimestru de sarcină (n=15) | Postpartum (6-12 săptămâni) (n=16) |
| C_{max} , ng/ml | 4964 ± 1505 | 5132 ± 1198 | 7310 ± 1704 |
| ASC_{24h} , ng.oră/ml | 62289 ± 16234 | 61112 ± 13790 | 92116 ± 29241 |
| C_{min} , ng/ml | 1248 ± 542 | 1075 ± 594 | 1473 ± 1141 |

La femeile care au primit darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi, în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile medii intra-individuale C_{max} , ASC_{12h} și C_{min} ale darunavir total au fost cu 28%, 26% și respectiv cu 26% mai mici, comparativ cu postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valorile C_{max} , ASC_{12h} și C_{min} ale darunavir total au fost cu 18%, 16% mai mici și respectiv cu 2% mai mari, în raport cu postpartum.

La femeile care au primit darunavir / ritonavir 800/100 mg o dată pe zi în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile medii intra-individuale C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} ale darunavir total au fost cu 33%, 31% și respectiv cu 30% mai mici, în raport cu postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valorile C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} ale darunavir total au fost cu 29%, 32% și respectiv cu 50% mai mici, în raport cu postpartum.

Tratamentul cu darunavir/cobicistat 800/150 mg administrat o dată pe zi în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir. La femeile care au primit darunavir/cobicistat în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile medii individuale ale C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} ale darunavir total au fost mai mici cu 49%, 56% și respectiv cu 92% mai mici, în raport cu postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valorile C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} ale darunavir total au fost cu 37%, 50% și respectiv 89% mai mici, în raport cu postpartum. Frațiunea nelegată a fost, de asemenea, substanțial redusă, inclusiv scăderi de aproximativ 90% ale valorilor C_{min} . Principala cauză a acestor expuneri scăzute este o reducere marcantă a expunerii la cobicistat ca urmare a inducției enzimatiche asociată sarcinii (vezi mai jos).

| Rezultatele farmacocinetice pentru darunavir total după administrarea de darunavir/cobicistat 800/150 mg o dată pe zi, ca parte a unui regim antiretroviral, administrat în al doilea trimestru de sarcină, al treilea trimestru de sarcină și postpartum | | | |
|--|---|--|--|
| Farmacocinetica darunavir total (media ± DS) | Al doilea trimestru de sarcină (n=7) | Al treilea trimestru de sarcină (n=6) | Postpartum (6-12 săptămâni) (n=6) |
| C_{max} , ng/ml | 4340 ± 1616 | 4910 ± 970 | 7918 ± 2199 |
| ASC _{24h} , ng.oră/ml | 47293 ± 19058 | 47991 ± 9879 | 99613 ± 34862 |
| C_{min} , ng/ml | 168 ± 149 | 184 ± 99 | 1538 ± 1344 |

Expunerea la cobicistat a fost mai redusă în timpul sarcinii, ceea ce este posibil să ducă la o potențare sub nivelul optim a darunavir. În al doilea trimestru de sarcină, valorile C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} ale cobicistat au fost cu 50%, 63% și respectiv cu 83% mai mici, în raport cu postpartum. În al treilea trimestru de sarcină, valorile C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} ale cobicistat au fost cu 27%, 49% și, respectiv cu 83%, mai mici, în raport cu postpartum.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii toxicologice la animale au fost efectuate la expuneri până la niveluri de expunere clinică cu darunavir în monoterapie, la șoareci, șobolani și câini și în asociere cu ritonavir la șobolani și câini.

În studii toxicologice cu doze repetate efectuate la șoareci, șobolani și câini, s-au constatat numai efecte limitate ale tratamentului cu darunavir. La rozătoare, organele țintă identificate au fost sistemul hematopoietic, sistemul coagulării sanguine, ficatul și tiroida. A fost observată o scădere variabilă, dar limitată, în parametrii hematiilor, împreună cu prelungiri ale timpului parțial de tromboplastină activată.

Au fost observate modificări la nivelul ficatului (hipertrofia hepatocitelor, vacuolizare, creșterea enzimelor hepatice) și tiroidei (hipertrofie foliculară). La șobolan, asocierea darunavir cu ritonavir a determinat creșterea mică a efectului asupra parametrilor hematiilor, ficatului și tiroidei și incidența crescută a fibrozei insulare în pancreas (numai la șobolanii masculi), în comparație cu monoterapia cu darunavir. La câine, nu s-au identificat nici un fel de parametri majori de toxicitate sau organe țintă până la expuneri echivalente cu expunerea clinică la doza recomandată.

Într-un studiu efectuat la șobolani, numărul de corpi luteali și implantări a scăzut în prezența toxicității materne. Pe de altă parte, nu s-au observat efecte asupra capacității de împerechere sau fertilității în cazul tratamentului cu darunavir în doze de până la 1000 mg/kg și zi și la valori ale expunerii sub (ASC-0,5 ori) cele de la om la doza clinică recomandată. Până la aceleași valori ale dozei, nu s-a constatat nici o acțiune teratogenă a darunavirului administrat în monoterapie la șobolani și iepuri, nici la șoareci când au fost tratați în asociere cu ritonavir. Valorile expunerii au fost mai mici decât acelea realizate cu doza clinică recomandată la oameni. Într-o evaluare pre- și postnatală a dezvoltării la șobolani, darunavir administrat sau nu cu ritonavir, a determinat reducerea tranzitorie a creșterii ponderale a descendenților înainte de înțărare și o ușoară amânare a deschiderii ochilor și urechilor.

Darunavir în asociere cu ritonavir a determinat reducerea numărului de pui care exteriorizează răspunsul prin tresărire în ziua a 15-a de alăptare și reducerea ratei de supraviețuire a puilor în cursul alăptării.

Aceste efecte pot fi secundare expunerii puilor la substanța activă prin intermediul laptelui matern și/sau efectelor toxice materne. Nici una din funcțiile post ablactare nu a fost afectată cu darunavir în monoterapie sau în asociere cu ritonavir. La șobolanii tineri expuși direct la darunavir până în zilele 23–26 ale vieții, s-a observat mortalitate crescută și, la unele animale, convulsii. Între zilele 5 și 11 de viață, expunerile la darunavir în plasmă, în ficat și în creier au fost considerabil mai mari decât acelea observate la șobolanii adulți, după doze comparabile în mg/kg. După ziua a 23-a de viață expunerea a fost comparabilă cu cea a șobolanilor adulți. Expunerea crescută a fost cel puțin în parte atribuită imaturității enzimelor implicate în metabolizarea darunavirului la animalele tinere. Nu s-a înregistrat mortalitate cauzată de tratament la șobolanii tineri la doza de 1000 mg/kg darunavir (doză unică) la vârsta de 26 de zile sau la 500 mg/kg (doze repetate) între zilele 23 și 50 de viață;

expunerile și profilul de toxicitate au fost comparabile cu acelea observate la șobolanii adulți.

Datorită incertitudinilor privind rata de dezvoltare a barierei hematoencefalice umane și a enzimelor hepatice, darunavir cu doză mică de ritonavir nu trebuie utilizată la copii cu vârsta sub 3 ani.

Potențialul carcinogen al darunavirului a fost evaluat prin administrarea la șoareci și șobolani, prin gavaj oral, timp de până la 104 săptămâni. La șoareci au fost administrate doze zilnice de 150, 450 și 1000 mg/kg și la șobolani au fost administrate doze de 50, 150 și 500 mg/kg. Au fost observate creșteri ale incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare, legate de doză, la masculi și femele din ambele specii. La șobolani masculi au fost observate adenoame ale celulelor foliculare tiroidiene. Administrarea de darunavir nu a cauzat o creștere semnificativă statistic a incidenței oricărui tip de tumori benigne sau maligne la șoareci și șobolani. Tumorile hepatocelulare și tiroidiene observate la rozătoare sunt considerate a avea o relevanță limitată la om. Administrarea repetată de darunavir la șobolani a determinat inducția enzimelor microzomiale hepatice și eliminarea crescută a hormonului tiroidian, ceea ce predispune șobolanii, dar nu și oamenii, la neoplasme tiroidiene. La cele mai mari doze testate, expunerea sistemică (pe baza ASC) la darunavir a variat între 0,4 și 0,7 ori (la șoarece) și între 0,7 și 1,0 ori (la șobolan) în comparație cu cea observată la om la dozele terapeutice recomandate.

După 2 ani de administrare a darunavir la expuneri de același nivel sau sub cea umană, au fost observate modificări renale la șoareci (nefroză) și șobolani (nefropatie cronică progresivă).

Darunavir nu s-a dovedit mutagen sau genotoxic într-o baterie de teste *in vitro* și *in vivo*, incluzând evaluarea mutațiilor bacteriene inverse (testul Ames), aberațiile cromozomiale ale limfocitelor umane și testul micronucleilor *in vivo* la șoarece.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Hidroxiopropilceluloză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Celuloză microcristalină silicificată (celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru)

Stearat de magneziu

Film:

Alcool (poli)vinilic

Macrogol

Dioxid de titan (E171)

Talc (E553b)

Oxid galben de fer (E172) – numai pentru comprimatele filmate de 400 mg

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Darunavir Krka 400 mg

Flacon din PEID cu capac din PP, cu sistem de închidere securizat pentru copii și desicant:

- 30 comprimate: 1 flacon cu 30 comprimate filmate,
- 60 comprimate: 2 flacoane a câte 30 comprimate filmate,
- 90 comprimate: 3 flacoane a câte 30 comprimate filmate,
- 180 comprimate: 6 flacoane a câte 30 comprimate filmate.

Darunavir Krka 800 mg

Flacon din PEID cu capac din PP, cu sistem de închidere securizat pentru copii și desicant:

- 30 comprimate: 1 flacon cu 30 comprimate filmate,
- 90 comprimate: 3 flacoane a câte 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Darunavir Krka 400 mg

30 comprimate filmate: EU/1/17/1249/001
60 comprimate filmate: EU/1/17/1249/002
90 comprimate filmate: EU/1/17/1249/003
180 comprimate filmate: EU/1/17/1249/004

Darunavir Krka 800 mg

30 comprimate filmate: EU/1/17/1249/009
90 comprimate filmate: EU/1/17/1249/010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 Ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Darunavir Krka 600 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate de culoare brun-portocalie, ovale, biconvexe, marcate cu S2 pe una dintre fețe.
Dimensiuni: 19,5 x 10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Darunavir Krka, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul pacienților cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) (vezi pct. 4.2).

Darunavir Krka 600 mg comprimate poate fi utilizat pentru a oferi regimuri de doză adecvate pentru (vezi pct. 4.2):

- pentru tratamentul infecției cu HIV-1 în tratamentul antiretroviral (TAR) la pacienții adulți tratați anterior, inclusiv cei multiexperimentați
- pentru tratamentul infecției cu virusul HIV-1 la copii și adolescenți, cu vârsta de cel puțin 3 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg.

În luarea deciziei de a începe tratamentul cu darunavir administrată concomitent cu o doză mică de ritonavir, trebuie avute în vedere istoricul tratamentului dat fiecărui pacient și modelul mutațiilor asociate cu medicamente diferite. Utilizarea darunavir trebuie să fie ghidată de testarea genotipică sau fenotipică (când sunt disponibile) și istoricul tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată de un specialist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu HIV. După inițierea terapiei cu darunavir, pacienții trebuie informați să nu modifice doza, forma de dozare sau să întrerupă tratamentul fără a discuta cu specialiștii lor din domeniul sănătății.

Doze

Darunavirul trebuie administrată întotdeauna pe cale orală cu o doză mică de ritonavir, ca potențator farmacocinetic, și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. De aceea, înainte de inițierea tratamentului cu darunavir, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ritonavir, după caz.

Comprimatele filmate de Darunavir Krka nu trebuie mestecate sau zdrobite. Această concentrație nu este adecvată pentru doze sub 600 mg. Acest medicament nu asigură toate dozele necesare pentru copii și adolescenți. Pentru acești pacienți există alte forme farmaceutice adecvate de darunavir.

Pacienți adulți tratați anterior cu TAR

Doza recomandată este de 600 mg de două ori pe zi administrată în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi și cu alimente. Darunavir Krka 600 mg poate fi utilizat pentru alcătuirea schemei de tratament de 600 mg de două ori pe zi.

Pacienți adulți netratați anterior cu TAR

Pentru recomandările de administrare a dozelor la pacienții netratați anterior cu TAR consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Darunavir Krka 400 mg și 800 mg comprimate.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 15 kilograme) netratați anterior cu TAR

Doza de darunavir și ritonavir administrată la copii și adolescenți în funcție de greutatea corporală este prezentată în tabelul de mai jos.

| Doza recomandată de darunavir comprimate și ritonavira la copii și adolescenți netratați anterior (cu vârsta între 3 și 17 ani) | |
|--|---|
| Greutatea corporală (kg) | Doza (o dată pe zi împreună cu alimente) |
| ³ ≥15 kg și < 30 kg | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi |
| ³ ≥30 kg și < 40 kg | 675 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi |
| ³ ≥40 kg | 800 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi |

^a ritonavir soluție orală: 80 mg/ml

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani și cântărind cel puțin 15 kg) tratați anterior cu TAR

În general se recomandă darunavir administrat de două ori pe zi în asociere cu ritonavir și cu alimente.

La pacienții care au fost tratați anterior cu medicamente antiretrovirale dar fără mutații asociate rezistenței la darunavir (MAR-DRV)* și care au concentrații plasmatice ARN HIV-1 <100000 copii/ml și număr de celule CD4+ ≥ 100 celule x 10⁶/l se poate utiliza o schemă de tratament cu administrare o dată pe zi ce include darunavir administrat în asociere cu ritonavir și alimente.

*MAR-DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V și L89V

Doza recomandată de darunavir în asociere cu o doză mică de ritonavir pentru copii și adolescenți este calculată în funcție de greutatea corporală și nu trebuie să depășească doza pentru adulți (600/100 mg de două ori pe zi sau 800/100 mg o dată pe zi).

| Doza recomandată de darunavir comprimate și ritonavira pentru copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani) tratați anterior | | |
|---|---|--|
| Greutate corporală (kg) | Doza (o dată pe zi împreună cu alimente) | Doză (de două ori pe zi împreună cu alimente) |
| ≥ 15 kg - < 30 kg | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi | 375 mg darunavir/50 mg ritonavir de două ori pe zi |
| ≥ 30 kg - < 40 kg | 675 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi | 450 mg darunavir/60 mg ritonavir de două ori pe zi |
| ≥ 40 kg | 800 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir de două ori pe zi |

^aritonavir soluție orală: 80 mg/ml

La pacienții copii și adolescenți tratați anterior cu TAR se recomandă testarea genotipului HIV. Cu toate acestea, în cazurile în care nu este posibilă testarea genotipului HIV, la pacienții copii și adolescenți netratați anterior cu inhibitori de protează HIV este recomandat schema de tratament darunavir/ritonavir cu administrare o dată pe zi iar cel cu administrare de două ori pe zi este recomandat la pacienții netratați anterior cu inhibitori de protează HIV.

Recomandare cu privire la dozele omise

Dacă este omisă o doză de darunavir și/sau de ritonavir în decurs de 6 ore față de momentul când este administrată de obicei, pacienții trebuie instruiți să ia, cu alimente, doza prescrisă de darunavir și de ritonavir, imediat ce este posibil. Dacă omisiunea este remarcată mai târziu de 6 ore față de momentul administrării obișnuite, doza omisă nu trebuie luată și pacientul trebuie să se rezume la schema de tratament obișnuită.

Această recomandare are la bază timpul de înjumătățire de 15 ore al darunavirului în prezența ritonavirului și intervalul recomandat între doze de aproximativ 12 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La acest grup de pacienți, sunt disponibile informații limitate și, de aceea, darunavirul trebuie utilizat cu precauție la acest grup de vârstă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Darunavir este metabolizat de sistemul hepatic. Nu este necesară nici o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A în clasificarea Child-Pugh) sau moderată (Clasa B în clasificarea Child-Pugh), totuși, darunavir trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile niciun fel de date de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Insuficiența hepatică severă ar putea determina creșterea expunerii la darunavir și o modificare a profilului de siguranță al acestuia. Din această cauză, darunavir nu trebuie utilizat la bolnavii cu insuficiență hepatică severă (Clasa C în clasificarea Child-Pugh) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Darunavir/ritonavir nu trebuie utilizate la copii cu greutatea corporală sub 15 kg deoarece doza pentru această categorie nu a fost stabilită la un număr suficient de pacienți (vezi pct. 5.1). darunavir/ritonavir nu trebuie utilizate la copii cu vârsta sub 3 ani din motive de siguranță (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Regimul de dozaj în funcție de greutatea corporală pentru darunavir și ritonavir este prezentat în tabelele de mai sus.

Sarcină și postpartum

Nu este necesară ajustarea dozei pentru darunavir/ritonavir în timpul sarcinii și postpartum. Darunavir/ritonavir trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.2).

Mod de administrare

Pacienții trebuie instruiți să ia darunavir cu ritonavir în doză mică în decurs de 30 minute după masă. Tipul de alimente nu afectează expunerea la darunavir (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C în clasificarea Child-Pugh).

Administrarea concomitentă de rifampicină cu darunavir asociată cu ritonavir în doză mică (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu asocierea medicamentoasă lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu preparatele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum*

perforatum) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de darunavir cu o doză mică de ritonavir, împreună cu substanțe active al căror clearance depinde în foarte mare măsură de CYP3A și la care concentrațiile plasmatiche crescute sunt asociate cu evenimente grave și/sau care pot pune viața în pericol. Aceste substanțe active includ, de exemplu:

- alfuzosin
- amiodaronă, bepridil, dronedaronă, ivabradină, chinidină, ranolazină
- astemizol, terfenadină
- colchicina când este utilizată la pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.5)
- derivați de ergot (de exemplu: dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină și metilergonovină)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapridă
- dapoxetină
- domperidonă
- naloxegol
- lurasidonă, pimozidă, quetiapină, sertindol (vezi pct. 4.5)
- triazolam, midazolam administrate oral (pentru precauții referitoare la midazolamul administrat parenteral, vezi pct. 4.5)
- sildenafil când este utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, avanafil-simvastatină, lovastatină și lomitapidă (vezi pct. 4.5)
- dabigatran, ticagrelor (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Se recomandă evaluarea periodică a răspunsului virologic. Trebuie efectuate teste de rezistență pentru stabilirea absenței sau a dispariției răspunsului virologic.

Darunavirul trebuie administrat întotdeauna pe cale orală împreună cu o doză mică de ritonavir, ca potențator farmacocinetic și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.2). Prin urmare, înainte de inițierea tratamentului cu darunavir trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ritonavir.

Creșterea dozei de ritonavir față de cea recomandată la pct. 4.2 nu a influențat semnificativ concentrațiile de darunavir. Nu se recomandă modificarea dozei de ritonavir.

Darunavirul se leagă predominant de α_1 -acid glicoproteină. Această legare de proteine este dependentă de concentrație și este indicator pentru saturarea legăturii. Prin urmare, nu poate fi exclusă dislocarea proteinelor de către medicamentele care sunt legate în proporție mare de α_1 -acid glicoproteină (vezi pct. 4.5).

Pacienți tratați anterior cu TAR – administrare o dată pe zi

Darunavir utilizat în asociere cu cobicistat sau cu ritonavir în doză mică o dată pe zi la pacienții tratați anterior cu TAR nu trebuie utilizată la pacienții cu una sau mai multe mutații care asociază rezistență la darunavir (MAR-DRV) sau ARN HIV-1 ≥ 100000 copii/ml sau numărul de celule CD4+ < 100 celule $\times 10^6/l$ (vezi pct. 4.2). Nu a fost studiată asocierea cu Regimul Optimizat de Bază (ROB) alta decât ≥ 2 INRTs la acest grup de pacienți. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu subtipuri HIV-1 altele decât B (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Darunavir nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 3 ani sau cu greutate corporală mai mică de 15 kg (vezi pct. 4.2 și 5.3)

Sarcină

Darunavir/ritonavir trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial. Este necesară prudență la femeile gravide cu tratament concomitent care pot reduce și mai mult expunerea la darunavir (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Vârstnici

Deoarece la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste sunt disponibile informații limitate privind utilizarea darunavir, administrarea darunavir la pacienții vârstnici trebuie efectuată cu precauție, reflectând frecvența mai mare a funcțiilor hepatice reduse, precum și a afecțiunilor asociate ori a unei terapii concomitente (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Reacții cutanate severe

Pe parcursul programului de dezvoltare clinică a darunavir/ritonavir (N=3.063), s-au raportat reacții cutanate severe, care pot fi însoțite de febră și/sau creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor la 0,4% dintre pacienți. DRESS (erupție cutanată medicamentoasă însoțită de eozinofilie și simptome sistemice) și sindromul Stevens- Johnson a fost raportat rar (< 0,1%) și pe parcursul experienței de după punerea pe piață s-au raportat necroliza epidermică toxică și pustuloza exentematică generalizată acută. Dacă apar simptome sau semne de reacții cutanate severe, trebuie întrerupt imediat tratamentul cu darunavir. Acestea pot include, dar nu se limitează la erupție cutanată tranzitorie severă sau erupție cutanată tranzitorie însoțită de febră, stare generală de rău, fatigabilitate, dureri musculare sau articulare, pustule, leziuni la nivelul cavității bucale, conjunctivită, hepatită și/sau eozinofilie.

Erupția cutanată tranzitorie a apărut mai frecvent în cazul pacienților tratați anterior cărora li s-a administrat darunavir/ritonavir + raltegravir, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat darunavir/ritonavir fără raltegravir sau raltegravir fără darunavir (vezi pct. 4.8).

Darunavirul conține o grupare sulfonamidică. Darunavirul trebuie folosit cu precauție la pacienții cu alergii cunoscute la sulfonamidă.

Hepatotoxicitate

În cazul tratamentului cu darunavir s-a raportat hepatită medicamentoasă (de exemplu hepatită acută, hepatită citolitică). Pe parcursul programului de dezvoltare clinică a darunavir/ritonavir (N=3063) la 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat terapia antiretrovirală combinată cu darunavir/ritonavir a fost raportată hepatită. Pacienții cu disfuncție hepatică pre-existentă, inclusiv cei cu hepatită cronică activă B sau C, prezintă un risc crescut pentru anomalii ale funcției hepatice, inclusiv evenimente adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul terapiei antivirale administrată concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm să consultați prospectul corespunzător acestor medicamente.

Înainte inițierii terapiei cu darunavir/ritonavir trebuie efectuate teste de laborator corespunzătoare, iar pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului. Trebuie luată în considerare monitorizarea creșterii valorilor AST/ALT în special în timpul primelor luni de tratament cu darunavir/ritonavir, la pacienții cu afecțiuni subiacente cum sunt hepatita cronică, ciroza, sau la pacienții care prezintă valori crescute ale transaminazelor înainte de inițierea tratamentului.

Dacă la pacienții care utilizează darunavir/ritonavir se dovedește apariția unei disfuncții hepatice noi sau agravarea celei existente (inclusiv o creștere semnificativă clinic a valorii serice a enzimelor hepatice și/sau simptome cum sunt fatigabilitate, anorexie, greață, icter, urină închisă la culoare, sensibilitate hepatică, hepatomegalie) trebuie luată în considerare întreruperea sau oprirea imediată a tratamentului.

Pacienți cu afecțiuni coexistente

Insuficiență hepatică

Deoarece siguranța și eficacitatea darunavir nu au fost stabilite la pacienții cu tulburări hepatice severe subiacente, administrarea darunavir este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

darunavir trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau medie, din cauza creșterii concentrațiilor plasmaticice de darunavir liber (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozelor de darunavir/ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. Pentru că darunavir și ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticice, este puțin probabil că aceștia vor fi îndepărtați în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală. De aceea, nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți cu hemofilie

S-au înregistrat raportări despre sângerări cu frecvență crescută, inclusiv despre hematoame cutanate spontane și hemartroze la pacienții cu hemofilie de tip A și B tratați cu IP. La unii pacienți s-a administrat suplimentar factor VIII. În mai mult de jumătate din numărul cazurilor raportate, tratamentul cu IP a fost continuat sau reintrodus, dacă terapia a fost întreruptă. S-a sugerat existența unei relații de tip cauză-efect, cu toate că mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții cu hemofilie trebuie atenționați despre posibilitatea apariției sângerărilor frecvente.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmaticice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmaticice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții infectați cu HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, rigiditate articulară sau dificultate la mișcare.

Sindromul inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV și cu deficit imun sever la inițierea terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la germeni asimptomatici sau oportuniști reziduali și poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții au fost observate în cursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (cunoscut anterior ca *Pneumocystis carinii*). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și tratamentul instituit, când este necesar. În plus, în studiile clinice cu darunavir administrată concomitent cu o doză mică de ritonavir a fost observată reactivarea herpes simplex și herpes zoster.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum este boala Graves și

hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni cu alte medicamente

Mai multe din studiile de interacțiune au fost realizate cu doze de darunavir mai mici decât cele recomandate. Efectele asupra medicamentelor administrate concomitent pot fi, în felul acesta, subestimate și poate fi indicată monitorizarea clinică a siguranței. Pentru informații complete despre interacțiunile cu alte medicamente vezi pct. 4.5.

Efavirenz în asociere cu darunavir potențat administrat o dată pe zi poate determina C_{min} suboptimale de darunavir. Dacă efavirenz se utilizează în asociere cu darunavir, trebuie utilizat regimul de dozaj darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.5).

La pacienții aflați în tratament cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A și glicoproteinei P (P-gp) au fost raportate interacțiuni medicamentoase care pot pune viața în pericol și potențial letale (vezi pct. 4.3 și 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Medicamente care pot fi afectate de darunavir potențat cu ritonavir

Darunavirul și ritonavirul sunt inhibitori ai CYP3A, CYP2D6 și P-gp. Administrarea concomitentă de darunavir/ritonavir cu medicamente metabolizate în principal de CYP3A și/sau CYP2D6 sau transportate de P-gp poate determina expunere sistemică crescută la astfel de medicamente, care pot mări sau prelungi efectul lor terapeutic și reacțiile adverse.

Darunavir administrată concomitent cu o doză mică de ritonavir nu trebuie să fie asociată cu medicamente al căror clearance depinde în foarte mare măsură de CYP3A și pentru care expunerea sistemică crescută este asociată cu evenimente grave și/sau cu potențial de a pune viața în pericol (indice terapeutic îngust) (vezi pct. 4.3).

Efectul de potențare farmacocinetică globală al ritonavirului a fost o creștere de aproximativ 14 ori a expunerii sistemice la darunavir când o doză unică de 600 mg darunavir a fost administrată oral în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi. De aceea, darunavir trebuie utilizată numai în asociere cu o doză mică de ritonavir ca potențator farmacocinetic (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Un studiu clinic efectuat cu o combinație de medicamente care sunt metabolizate de citocromii CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6 a demonstrat o stimulare a activității citocromilor CYP2C9 și CYP2C19 și o inhibare a activității CYP2D6 în prezența darunavir/ritonavir, ce pot fi atribuite prezenței unei doze mici de ritonavir. Administrarea concomitentă de darunavir și ritonavir cu medicamente care sunt metabolizate în principal de CYP2D6 (de exemplu flecainidă, propafenonă, metoprolol) poate determina concentrații plasmatice crescute ale acestor medicamente, ce le pot crește sau prelungi efectul terapeutic și reacțiile adverse. Administrarea concomitentă de darunavir și ritonavir cu medicamente metabolizate în principal de CYP2C9 (de exemplu warfarină) și de CYP2C19 (de exemplu metadonă) poate avea ca rezultat o expunere sistemică scăzută la aceste medicamente, ce poate reduce sau scurta efectul lor terapeutic.

Deși efectul asupra CYP2C8 a fost studiat numai *in vitro*, administrarea concomitentă de darunavir și ritonavir și de medicamente metabolizate în principal de CYP2C8 (de exemplu paclitaxel, rosiglitazonă, repaglinidă) poate avea ca rezultat o expunere sistemică scăzută la astfel de medicamente, ce poate reduce sau scurta efectul lor terapeutic.

Ritonavir inhibă glicoproteina-P, OATP1B1 și OATP1B3, care au rol de transportor, și administrarea concomitentă cu substraturi ale acestora poate duce la creșterea concentrațiilor

plasmatică ale acestor substanțe (de exemplu dabigatran etexilat, digoxină, statine și bosentan; vezi tabelul de interacțiuni medicamentoase de mai jos).

Medicamente care afectează expunerea la darunavir/ritonavir

Darunavir și ritonavir sunt metabolizate de CYP3A. Ar fi de așteptat ca medicamentele care au efect inductor asupra CYP3A să mărească clearance-ul darunavirului și ritonavirului, având ca rezultat concentrații plasmatică mai mici de darunavir și ritonavir (de exemplu: rifampicină, sunătoare, lopinavir). Administrarea concomitentă de darunavir și ritonavir, precum și de alte medicamente care inhibă CYP3A poate să scadă clearance-ul darunavirului și ritonavirului și poate determina concentrații plasmatică crescute de darunavir și ritonavir (de exemplu: indinavir, antifungice din clasa azolilor, cum este clotrimazolul). Aceste interacțiuni sunt descrise în tabelul de interacțiuni medicamentoase de mai jos.

Tabel de interacțiuni

În tabelul de mai jos sunt enumerate interacțiuni între darunavir/ritonavir și medicamente antiretrovirale și non-antiretrovirale.

Sensul săgeții pentru fiecare parametru farmacocinetic este fundamentat pe intervalul de încredere de 90% al mediei geometrice fiind în interiorul (\leftrightarrow), sub (\downarrow) sau deasupra (\uparrow) intervalului de valori de 80–125% (nedeterminate prin „ND”).

Câteva studii de interacțiune (indicate prin # în tabelul de mai jos) au fost efectuate cu doze de darunavir mai mici decât cele recomandate sau cu o schemă de tratament diferită (vezi pct. 4.2. Doze și mod de administrare). Prin aceasta, efectele asupra medicamentelor administrate concomitent pot fi subestimate și se poate indica monitorizarea clinică a siguranței în administrare.

Lista de mai jos a exemplelor de interacțiuni medicamentoase nu este exhaustivă și, prin urmare, trebuie citite informațiile fiecărui medicament administrat concomitent cu darunavir, pentru detalii legate de calea de metabolizare, căile de interacțiune medicamentoasă, riscurile potențiale și acțiunile specifice care trebuie întreprinse din perspectiva administrării concomitente.

| INTERACȚIUNI ȘI RECOMANDĂRI DE SCHEME TERAPEUTICE ÎN CAZUL ADMINISTRĂRII CONCOMITENTE CU ALTE MEDICAMENTE | | |
|--|--|---|
| Medicamente clasificate după aria terapeutică | Interacțiune Modificarea mediei geometrice (%) | Recomandări privind administrarea concomitentă |
| MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE ÎN INFECȚIA CU HIV | | |
| <i>Inhibitori ai transferului catenar al integralei</i> | | |
| Dolutegravir | dolutegravir ASC \downarrow 22% dolutegravir C _{24ore} \downarrow 38% dolutegravir C _{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * utilizând comparații între studii încrucișate și date farmacocinetice istorice | Darunavir potențat și dolutegravir se pot utiliza fără ajustări ale dozei. |
| Raltegravir | Unele studii clinice sugerează că altegravir poate determina o cădere moderată a concentrației plasmatică a darunavir. | În prezent, efectul raltegravir asupra concentrației plasmatică a darunavir nu pare a fi relevant din punct de vedere clinic. Darunavir potențat și raltegravir, poate fi utilizat fără ajustări ale dozei. |
| <i>Inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (INRT)</i> | | |
| Didanozină 400 mg o dată pe zi | didanozină ASC \downarrow 9% didanozină C _{min} ND didanozină C _{max} \downarrow 16% darunavir ASC \leftrightarrow darunavir C _{min} \leftrightarrow | Asocierea darunavir potențat și didanozină poate fi utilizată fără ajustări ale dozei. Didanozina trebuie administrată pe stomacul gol, astfel trebuie administrată cu 1 |

| | | |
|---|---|---|
| | darunavir C_{max} ↔ | oră înainte de sau cu 2 ore după administrarea darunavir potențat împreună cu alimente. |
| Tenofovir disoproxil 245 mg o dată pe zi | tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C_{min} ↑ 37% tenofovir C_{max} ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C_{min} ↑ 24% # darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ tenofovir din cauza efectului asupra transportului MDR-1 în tubulii renali) | Monitorizarea funcției renale poate fi indicată când darunavir potențat este administrată în asociere cu tenofovir disoproxil, în special la pacienți cu boli subiacente sistemice sau renale, sau la pacienți care utilizează medicamente nefrot toxice. Darunavir administrat concomitent cu cobicistat scade clearance-ul creatininei. Consultați pct. 4.4 dacă ajustarea dozei de tenofovir se face în funcție de clearance-ul creatininei. |
| Emtricitabină/tenofovir alafenamidă | Tenofovir alafenamidă ↔ Tenofovir ↑ | Doza recomandată de emtricitabină/tenofovir alafenamidă este de 200/10 mg o dată pe zi atunci când este utilizată împreună cu darunavir cu doză mică de ritonavir. |
| Abacavir Emtricitabină Lamivudină Stavudină Zidovudină | Nestudiate. Pe baza diferitelor căi de eliminare a altor INRT, zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, care sunt excretate în principal pe cale renală, și abacavirul, pentru care metabolizarea nu este mediată de către CYP450, nu sunt de anticipat niciun fel de interacțiuni pentru aceste substanțe active și darunavir potențat. | Darunavir administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir poate fi utilizat împreună cu aceste INRT, fără a fi necesară ajustarea dozei. |
| <i>Inhibitori non-nucleo(z/t)idici de revers transcriptază (INNRT)</i> | | |
| Efavirenz 600 mg o dată pe zi | efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{max} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C_{min} ↓ 31% # darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz din cauza inhibării CYP3A) (↓ darunavir datorită inducției CYP3A) | Monitorizarea clinică pentru toxicitatea asupra sistemului nervos central asociată cu expunerea crescută la efavirenz poate fi indicată când darunavir administrat împreună cu o doză mică de ritonavir este utilizat în asociere cu efavirenz. Efavirenz în asociere cu darunavir /ritonavir 800/100 mg o dată pe zi poate determina C_{min} suboptime de darunavir. Dacă efavirenz se utilizează în asociere cu darunavir /ritonavir, trebuie utilizat darunavir /ritonavir 600 mg /100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4). Nu se recomandă administrarea concomitentă cu darunavir administrat împreună cu cobicistat (vezi pct. 4.4). |
| Etravirină 100 mg de două ori pe zi | etravirină ASC ↓ 37% etravirină C_{min} ↓ 49% etravirină C_{max} ↓ 32% darunavir ASC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔ | Darunavir administrat cu o doză mică de ritonavir și etravirină 200 mg de două ori pe zi poate fi utilizat fără ajustări ale dozei. |
| Nevirapină 200 mg de două ori pe zi | nevirapină ASC ↑ 27% nevirapină C_{min} ↑ 47% | Darunavir, administrat împreună cu o doză mică de ritonavir poate fi utilizat concomitent cu nevirapină |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>nevirapină C_{max} ↑ 18%</p> <p># darunavir: concentrațiile au fost în concordanță cu datele obținute anterior. (↑nevirapină datorită inhibării CYP3A)</p> | fără ajustări ale dozei. |
| Rilpivirină 150 mg o dată pe zi | <p>rilpivirină ASC ↑ 130%</p> <p>rilpivirină C_{min} ↑ 178%</p> <p>rilpivirină C_{max} ↑ 79%</p> <p>darunavir ASC ↔</p> <p>darunavir C_{min} ↓ 11%</p> <p>darunavir C_{max} ↔</p> | Darunavir potențat poate fi utilizat concomitant cu rilpivirină, fără ajustări ale dozei. |
| <i>Inhibitori de protează HIV (IP)-fără administrare suplimentară concomitentă cu o doză mică de ritonavir</i> | | |
| Atazanavir 300 mg o dată pe zi | <p>atazanavir AUC ↔</p> <p>atazanavir C_{min} ↑ 52%</p> <p>atazanavir C_{max} ↓ 11%</p> <p># darunavir AUC ↔</p> <p># darunavir C_{min} ↔</p> <p># darunavir C_{max} ↔</p> <p>Atazanavir: comparație între atazanavir/ritonavir 300/100 mg o dată pe zi față de atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi.</p> <p>Darunavir: comparație între darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi față de darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi în asociere cu atazanavir 300 mg o dată pe zi.</p> | Darunavir administrat împreună cu o doză mică de ritonavir poate fi utilizat concomitent cu atazanavir fără ajustări ale dozei. |
| Indinavir 800 mg de două ori pe zi | <p>indinavir ASC ↑ 23%</p> <p>indinavir C_{min} ↑ 125%</p> <p>indinavir C_{max} ↔</p> <p># darunavir ASC ↑ 24%</p> <p># darunavir C_{min} ↑ 44%</p> <p># darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: comparație între indinavir/ritonavir 800/100 mg de două ori pe zi față de indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg de două ori pe zi</p> <p>Darunavir: comparație între darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi față de darunavir/ritonavir 400/100 mg în asociere cu indinavir 800 mg de două ori pe zi.</p> | Când este utilizat în asociere cu darunavir, administrat împreună cu o doză mică de ritonavir, poate fi necesară ajustarea dozei de indinavir de la 800 mg de două ori pe zi la 600 mg de două ori pe zi, în caz de intoleranță. |
| Saquinavir 1000 mg de două ori pe zi | <p># darunavir ASC ↓ 26%</p> <p># darunavir C_{min} ↓ 42%</p> <p># darunavir C_{max} ↓ 17%</p> <p>saquinavir ASC ↓ 6%</p> <p>saquinavir C_{min} 18%</p> <p>saquinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: comparație între saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi față de saquinavir/ darunavir/ ritonavir 1000/400/100 mg de două ori pe zi.</p> <p>Darunavir: comparație între darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi față de darunavir/ritonavir 400/100 mg în asociere cu saquinavir 1000 mg de două</p> | Nu este recomandată asocierea darunavir, administrată împreună cu o doză mică de ritonavir, cu saquinavir. |

| | | |
|---|---|--|
| | ori pe zi. | |
| Inhibitori de protează HIV (IP) - cu administrare concomitentă de doză mică de ritonavir)[†] | | |
| Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi | lopinavir ASC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir ASC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] | Din cauza unei reduceri a expunerii (ASC) la darunavir cu 40%, nu s-au stabilit dozele adecvate în cazul administrării asocierii. De aceea, este contraindicată asocierea dintre darunavir potențat și combinația medicamentoasă lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3). |
| Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg de două ori pe zi | lopinavir ASC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir ASC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] pe baza valorilor non-normalizate cu doza. | |
| ANTAGONIȘTI CCR5 | | |
| Maraviroc 150 mg de două ori pe zi | maraviroc ASC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% Concentrațiile de darunavir/ritonavir au fost în concordanță cu datele obținute anterior. | Doza de maraviroc trebuie să fie 150 mg de două ori pe zi când este administrat concomitent cu darunavir cu doză mică de ritonavir. |
| ANTAGONIST α1-ADRENORECEPTOR | | |
| Alfuzosină | Pe baza considerentelor teoretice, se așteaptă ca darunavirul să crească concentrațiile plasmatice ale alfuzosinei. (inhibarea CYP3A) | Este contraindicată asocierea dintre darunavir potențat și alfuzosină (vezi pct. 4.3). |
| ANESTEZICE | | |
| Alfentanil | Nestudiată. Metabolizarea alfentanil este mediată prin intermediul CYP3A, și prin urmare poate fi inhibată de către darunavir potențat. | Utilizarea concomitentă cu darunavir potențat poate necesita scăderea dozei de alfentanil și necesită monitorizare pentru apariția riscului de deprimare respiratorie prelungită sau tardivă. |
| ANTIANGINOASE/ANTIARITMICE | | |
| Disopiramidă Flecainidă Lidocaină (administrată sistemic) Mexiletină Propafenonă Amiodaronă Bepiridil Dronedaronă Ivabradină Chinidină Ranolazină | Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antiaritmice. (inhibare a CYP3A și/sau CYP2D6) | Este necesară prudență și dacă este posibil se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice a acestor antiaritmice în cazul administrării concomitente cu darunavir potențat. Este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și amiodaronă, bepridil, dronedaronă, ivabradină, chinidină sau ranolazină (vezi pct. 4.3). |
| Digoxină 0,4 mg doză unică | digoxină ASC ↑ 61% digoxină C _{min} ND digoxină C _{max} ↑ 29% (↑digoxină probabil datorită inhibării P-gp) | Dat fiind că digoxina are un indice terapeutic îngust, este recomandat să fie prescrisă doza cea mai mică posibilă de digoxină, în caz că digoxina este administrată concomitent pacienților aflați în tratament cu darunavir potențat. Doza de digoxină trebuie stabilită |

| | | |
|--|--|---|
| | | atent pentru a obține efectul clinic dorit, în timp ce este evaluată starea clinică generală a pacientului. |
| ANTIBIOTICE | | |
| Claritromicină 500 mg de două ori pe zi | claritromicină ASC ↑ 57% claritromicină C _{min} ↑ 174% claritromicină C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Nu au fost detectabile concentrațiile metabolitului 14-OH-claritromicină când s-a administrat concomitent cu darunavir /ritonavir. (↑ claritromicină din cauza inhibării CYP3A și a inhibării posibile a Pgp) | Este necesară prudență în asocierea de claritromicină cu darunavir administrată concomitent cu doză mică de ritonavir. Pentru pacienții cu insuficiență renală, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru claritromicină pentru doza recomandată |
| ANTICOAGULANTE/INHIBITORI AI AGREGĂRII TROMBOCITARE | | |
| Apixaban Edoxaban Rivaroxaban | Nestudiată. Administrarea darunavir potențat concomitent cu aceste anticoagulante poate să crească concentrațiile plasmatice ale anticoagulantului, ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. (inhibarea CYP3A și/sau P-gp). | Nu este recomandată utilizarea darunavir potențat concomitent cu aceste anticoagulante. |
| Dabigatran Ticagrelor | Nestudiată. Administrarea concomitentă cu darunavir potențat poate duce la o creștere substanțială a expunerii la dabigatran sau ticagrelor. | Este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și dabigatran sau ticagrelor (vezi pct. 4.3). Este recomandată utilizarea altor antitrombocitare care nu sunt afectate de inhibarea sau inducția CYP (de exemplu, prasugrel). |
| Warfarină | Nestudiată. În cazul administrării concomitente cu darunavir potențat, pot fi modificate concentrațiile plasmatice de warfarină. | Raportul internațional normalizat (INR) trebuie monitorizat atunci când warfarina este administrată concomitent cu darunavir potențat. |
| ANTICONVULSIVANTE | | |
| Fenobarbital Fenitoină | Nestudiată. Fenobarbitalul și fenitoina pot avea ca efect scăderea concentrațiilor plasmatice ale darunavirului și ale potențatorului acestuia. (inducția enzimelor CYP450) | Darunavir administrat împreună cu o doză mică de ritonavir nu trebuie utilizat concomitent cu aceste medicamente. |
| Carbamazepină 200 mg de două ori pe zi | carbamazepina ASC ↑ 45% carbamazepina C _{min} ↑ 54% carbamazepina C _{max} ↑ 43% darunavir ASC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔ | Nu este recomandată nicio ajustare a dozei pentru darunavir/ritonavir. Dacă este necesar să se administreze concomitent darunavir /ritonavir și carbamazepină, pacienții trebuie monitorizați pentru potențiale evenimente adverse legate de carbamazepină. Concentrațiile plasmatice de carbamazepină trebuie monitorizate și doza acesteia trebuie stabilită treptat pentru un răspuns adecvat. Pe baza acestor date, este posibil să fie necesară reducerea dozei de carbamazepină cu 25% până la 50% în prezența darunavir /ritonavir. |

| | | |
|--|--|--|
| Clonazepam | Nestudiată. Administrarea concomitentă a darunavir potențat cu clonazepam poate crește concentrațiile plasmaticice ale clonazepam. (inhibarea CYP3A) | Se recomandă monitorizarea clinică atunci când se administrează concomitent darunavir cu ritonavir în doză mică și clonazepam. |
| ANTIDEPRESIVE | | |
| Paroxetină 20 mg o dată pe zi Sertralină 50 mg o dată pe zi Amitriptilină Desipramină Imipramină Nortriptilină Trazodonă | Paroxetină ASC ↓ 39% paroxetină C _{min} ↓ 37% paroxetină C _{max} ↓ 36% #darunavir ASC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ sertralină ASC ↓ 49% sertralină C _{min} ↓ 49% sertralină C _{max} ↓ 44% #darunavir ASC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6% #darunavir C _{max} ↔ Utilizarea darunavir potențat concomitent cu aceste antidepresive poate crește concentrațiile antidepresivului. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A) | În cazul în care antidepresivele se administrează concomitent cu darunavir potențat, abordarea recomandată este scăderea dozei antidepresivului pe baza evaluării clinice a răspunsului antidepresiv. În plus, pacienții tratați cu o doză stabilă din aceste antidepresive și care încep tratamentul cu darunavir potențat trebuie monitorizați pentru a observa răspunsul antidepresiv. În cazul administrării darunavir potențat concomitent cu aceste antidepresive, se recomandă monitorizare clinică și poate fi necesară ajustarea dozei antidepresivului. |
| ANTIEMETICE | | |
| Domperidonă | Nestudiată. | Este contraindicată administrarea concomitentă de domperidonă și darunavir potențat. |
| ANTIFUNGICE | | |
| Voriconazol | Nestudiată. Ritonavirul poate să scadă concentrațiile plasmaticice ale voriconazolului. (inducția enzimelor CYP450). | Voriconazolul nu trebuie administrat concomitent cu darunavir potențat cu o doză mică de ritonavir, cu excepția cazului în care evaluarea raportului risc/beneficiu justifică utilizarea voriconazolului. |
| Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol | Nestudiată. Darunavir poate crește concentrațiile plasmaticice ale antifungicelor, iar posaconazol isavuconazol, itraconazol sau fluconazol pot crește concentrațiile plasmaticice de darunavir. (inhibarea CYP3A și/sau a P-gp) Nestudiată. Utilizarea sistemică concomitentă de clotrimazol și darunavirdarunavir administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir poate crește concentrațiile plasmaticice de darunavir și/sau clotrimazol. darunavir ASC _{24h} ↑ 33% (pe baza modelului farmacocinetic populațional) | Este necesară precauție și este recomandată monitorizarea clinică. Când este necesară administrarea concomitentă, doza zilnică de itraconazol nu trebuie să depășească 200 mg. |
| MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL GUTEI | | |
| Colchicină | Nestudiată. Utilizarea concomitentă de colchicină și darunavir potențat poate crește expunerea la colchicină. | La pacienții cu funcție renală și hepatică normală se recomandată o scădere a dozei de colchicină sau o |

| | | |
|--|---|--|
| | (inhibarea CYP3A și/sau a P-gp) | întrerupere a tratamentului cu colchicină dacă este necesară administrarea concomitentă de darunavir cu o doză mică de ritonavir. În cazul pacienților cu insuficiență renală sau hepatică este contraindicată administrarea concomitentă de colchicină cu darunavir administrate concomitent cu o doză mică de ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4). |
| ANTIMALARICE | | |
| Artemeter/ Lumefantrină 80/480 mg, 6 doze la 0, 8, 24, 36, 48, și 60 de ore | artemeter ASC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinină ASC ↓ 18% dihidroartemisinină C _{min} ↔ dihidroartemisinină C _{max} ↓ 18% lumefantrină ASC ↑ 175% lumefantrină C _{min} ↑ 126% lumefantrină C _{max} ↑ 65% darunavir ASC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔ | Administrarea concomitentă de darunavir potențat și artemeter/lumefantrină se poate utiliza fără ajustarea dozelor; totuși, din cauza creșterii expunerii la lumefantrină, este necesară prudență. |
| ANTIMICOBACTERIENE | | |
| Rifampicină Rifapentină | Nestudiată. Rifapentina și rifampicina sunt inductori puternici ai activității CYP3A și s-a demonstrat că determină o scădere marcată a concentrațiilor plasmatice ale altor inhibitori de protează, ceea ce poate avea ca rezultat pierderea răspunsului virologic și o dezvoltare a rezistenței (inducția enzimelor CYP450). În încercările de a depăși expunerea scăzută prin creșterea dozei altor inhibitori de protează cu ritonavir, în cazul rifampicinei a fost observată creșterea frecvenței de apariție a reacțiilor adverse hepatice | Administrarea concomitentă de rifapentină și darunavir potențat este nu este recomandată. Administrarea concomitentă a de rifampicină și darunavir potențat este contraindicată (vezi pct. 4.3). |
| Rifabutină 150 mg o dată la câte două zile | rifabutină ASC** ↑ 55% rifabutină C _{min} ** ↑ ND rifabutină C _{max} ** ↔ darunavir ASC ↑ 53% darunavir C _{min} ↑ 68% darunavir C _{max} ↑ 39% ** suma părților active ale rifabutinei (medicamentul mamă + metabolitul 25-O- dezacetil) Studiul clinic de interacțiune medicamentoasă a demonstrat o expunere zilnică sistemică comparabilă pentru rifabutină între monoterapia cu doza de 300 mg o dată pe zi și un tratament cu doza de 150 mg administrată la interval de două zile concomitent cu darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg de două ori pe zi), cu o creștere de aproape 10 ori a expunerii zilnice la meabolitul activ 25-O- dezacetilrifabutină. În plus, ASC a sumei părților active ale rifabutinei | O reducere a dozei de rifabutină cu 75% din doza uzuală de 300 mg pe zi (adică rifabutină 150 mg la interval de două zile) și monitorizarea atentă a evenimentelor adverse determinate de rifabutină este necesară la pacienții cărora li se administrează această asociere cu darunavir administrată concomitent cu ritonavir. În cazul unor probleme de siguranță, trebuie avute în vedere o creștere ulterioară a intervalului dintre administrarea dozelor de rifabutină și/sau monitorizarea concentrațiilor de rifabutină. Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind tratamentul adecvat al tuberculozei la pacienții infectați cu HIV. Pe baza profilului de siguranță al |

| | | |
|--|---|---|
| | (medicamentul mamă +metabolitul 25-O-dezacetilrifabutină) a crescut de 1,6 ori, în timp ce C _{max} a rămas comparabilă. Lipsesc datele de comparație cu o doză de referință de 150 mg o dată pe zi. (Rifabutina este un inductor și un substrat pentru CYP3A). O creștere a expunerii sistemice la darunavir a fost observată când darunavir administrat concomitent cu 100 mg ritonavir a fost administrată concomitent cu rifabutină (150 mg o dată la fiecare două zile). | darunavir/ritonavir, această creștere a expunerii la darunavir în prezența rifabutinei nu necesită ajustarea dozei pentru darunavir/ritonavir. Pe baza modelului farmacocinetic, această reducere de 75% a dozei este, de asemenea, aplicabilă dacă pacienților li se administrează rifabutină la alte doze decât 300 mg/zi. |
| ANTINEOPLAZICE | | |
| Dasatinib Nilotinib Vinblastină Vincristină Everolimus Irinotecan | Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antineoplazice. (inhibarea CYP3A) | Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot crește în cazul administrării concomitente cu darunavir potențat ceea ce duce la un potențial de creștere a evenimentelor adverse asociate de obicei cu aceste medicamente. Se recomandă prudență la administrarea concomitentă a unuia dintre acești agenți neoplazici cu darunavir potențat. Nu este recomandată utilizarea concomitentă de everolimus sau irinotecan și darunavir potențat. |
| ANTIPSIHOTICE/NEUROLEPTICE | | |
| Quetiapină | Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antipsihotice (inhibarea CYP3A) | Administrarea concomitentă darunavir potențat și quetiapină este contraindicată deoarece poate crește toxicitatea quetiapinei. Concentrațiile plasmatice crescute de quetiapină pot duce la comă (vezi pct. 4.3). |
| Perfenazină Risperidonă Tioridazină Lurasidonă Pimozidă Sertindol | Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antipsihotice. (inhibarea CYP2D6 și/sau P-gp) | În cazul administrării concomitente cu darunavir potențat, poate fi necesară o reducere a dozei acestor medicamente. Este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și pimozidă sau sertindol (vezi pct. 4.3). |
| β-BLOCANTE | | |
| Carvedilol Metoprolol Timolol | Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor β-blocante. (inhibarea CYP2D6) | Este recomandată monitorizare clinică atunci când darunavir potențat se administrează concomitent cu β-blocante. Trebuie avută în vedere reducerea dozei β-blocantului. |
| BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU | | |
| Amlodipină Diltiazem Felodipină Nicardipină Nifedipină Verapamil | Nestudiată. Darunavir administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale blocantelor canalelor de calciu. | Monitorizarea clinică a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse este recomandată când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu darunavir și o doză mică de ritonavir. |

| | | |
|--|--|---|
| | (inhibarea CYP3A și/sau CYP2D6) | |
| CORTICOSTEROIZI | | |
| Corticosteroizi metabolizați în principal de CYP3A (inclusiv betametazonă, budezonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon) | Fluticazonă: Într-un studiu clinic, în care au fost administrate concomitent capsule de 100 mg ritonavir de două ori pe zi cu 50 µg propionat de fluticazonă intranasal (de 4 ori pe zi) timp de 7 zile la subiecți sănătoși, concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă au crescut semnificativ, în vreme ce valorile cortizolului endogen au scăzut cu aproximativ 86% (interval de încredere 90% de 82-89%). Efecte mai mari pot fi anticipate la administrarea inhalatorie a fluticazonei. La pacienții în tratament cu ritonavir și fluticazonă administrată intranasal sau pe cale inhalatorie au fost raportate efecte corticosteroidiene sistemice, incluzând sindromul Cushing și inhibarea corticosuprarenaliană. Nu se cunosc efectele unei expuneri sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice de ritonavir. Alți corticosteroizi: nestudiată. Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute atunci când sunt administrate concomitent cu darunavir stimulat, ceea ce duce la scăderea concentrațiilor serice de cortizol. | Administrarea concomitentă de darunavir stimulat și corticosteroizi metabolizați de către CYP3A (de exemplu, propionat de fluticazonă sau alte corticosteroizi inhalatori sau nazali) poate crește riscul apariției efectelor corticosteroide sistemice, inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenală. Administrarea concomitentă cu corticosteroizi metabolizați de CYP3A nu este recomandată decât dacă beneficiul potențial pentru pacient depășește riscul, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru efecte sistemice de tip steroidic. Trebuie luați în considerare corticosteroizi alternativi, care sunt mai puțin dependenți de metabolismul CYP3A, de exemplu. beclometazona pentru utilizare intranasală sau inhalatorie, în special pentru utilizarea pe termen lung. |
| Dexametazonă (sistemic) | Nestudiată. Dexametazona poate scădea concentrațiile plasmatice ale darunavirului. (inducția CYP3A) | Dexametazona administrată sistemic trebuie utilizată cu prudență concomitent cu darunavir administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir. |
| ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ENDOTELINEI | | |
| Bosentan | Nestudiat. Utilizarea concomitentă de bosentan și darunavir administrate concomitent cu o doză mică de ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice ale bosentanului. Se așteaptă ca bosentan să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir și/sau ale potențatorului acestuia. (inducție a CYP3A) | Trebuie monitorizată tolerabilitatea pacienților la bosentan când se administrează concomitent cu darunavir și o doză mică de ritonavir. |
| MEDICAMENTE ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ ÎN HEPATITA CU VIRUS C (HVC) | | |
| Inhibitori de protează NS3-4A | | |
| Elbasvir/grazoprevir | Boosted darunavir may increase the exposure to grazoprevir. (CYP3A and OATP1B inhibition) | Este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și elbasvir/grazoprevir (vezi pct. 4.3). |
| Boceprevir 800 mg de trei ori pe zi | boceprevir ASC ↓ 32% boceprevir C _{min} ↓ 35% boceprevir C _{max} ↓ 25% darunavir ASC ↓ 44% darunavir C _{min} ↓ 59% darunavir C _{max} ↓ 36% | Nu este recomandată administrarea concomitentă de darunavir potențat și boceprevir. |
| Glecaprevir/pibrentasvir | Pe baza considerentelor teoretice, darunavirul potențat este posibil să crească expunerea la glecaprevir și pibrentasvir. | Nu este recomandată administrarea concomitentă de darunavir potențat și glecaprevir/pibrentasvir. |

| | | |
|---|---|--|
| | (inhibarea P-gp, BCRP și/sau OATP1B1/3) | |
| Simeprevir | simeprevir ASC ↑ 159% simeprevir C _{min} ↑ 358% simeprevir C _{max} ↑ 79% darunavir ASC ↑ 18% darunavir C _{min} ↑ 31% darunavir C _{max} ↔ Doza de simeprevir utilizată în acest studiu privind interacțiunile a fost de 50 mg în cazul administrării concomitent cu asocierea darunavir/ritonavir, comparativ cu doza de 150 mg în grupul de tratament cu simeprevir administrat în monoterapie. | Nu este recomandată administrarea concomitentă de darunavir potențat și simeprevir. |
| PRODUSE PE BAZĂ DE PLANTE | | |
| Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nestudiată. Este de așteptat ca sunătoarea să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir sau ale potențatorilor săi farmacocinetici. (inducția CYP450) | Darunavir potențat nu trebuie utilizat concomitent cu preparate din plante care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>), (vezi pct. 4.3). Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, se întrerupe administrarea acesteia și, dacă este posibil, se verifică valorile viremiei. Expunerea la darunavir (și, de asemenea, expunerea la ritonavir) poate crește la întreruperea administrării sunătoarei. Efectul inductor enzimatic poate persista cel puțin 2 săptămâni după încetarea tratamentului cu sunătoare. |
| INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI | | |
| Lovastatină Simvastatină | Nestudiată. Este de așteptat ca lovastatina și simvastatina să aibă concentrații plasmatice semnificativ crescute când sunt administrate concomitent cu darunavir administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir. (inhibarea CYP3A) | Concentrațiile plasmatice crescute de lovastatină sau simvastatină pot cauza miopatie, inclusiv rabdomioliză. De aceea este contraindicată utilizarea concomitentă de darunavir, administrată concomitent cu o doză mică de ritonavir, în asociere cu lovastatină și simvastatină (vezi pct. 4.3). |
| Atorvastatină 10 mg o dată pe zi | atorvastatin ASC ↑ 3-4 fold atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 fold atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 fold #darunavir/ritonavir | Când se intenționează administrarea concomitentă de atorvastatină cu darunavir potențat, se recomandă inițierea tratamentului cu o doză de 10 mg o dată pe zi. Creșterea treptată a dozei de atorvastatină poate fi ajustată după răspunsul clinic. |
| Pravastatină 40 mg doză unică | pravastatină ASC ↑ 81% [¶] pravastatină C _{min} ND pravastatină C _{max} ↑ 63% ¶ la un subgrup limitat de subiecți a fost observată o creștere a expunerii de până la 5 ori | Când se intenționează administrarea concomitentă de pravastatină și darunavir potențat, se recomandă inițierea tratamentului cu cea mai mică doză posibilă de pravastatină și creșterea treptată a acesteia până la efectul clinic dorit, concomitent cu monitorizarea pentru siguranță. |
| Rosuvastatină | rosuvastatină ASC ↑ 48% ^{¶¶} | Când se intenționează administrarea |

| | | |
|---|---|---|
| 10 mg o dată pe zi | rosuvastatină C_{max} ↑ 144% bazate pe datele publicate cu darunavir/ritonavir | concomitentă de rosuvastatină și darunavir potențat, se recomandă inițierea tratamentului cu cea mai mică doză posibilă de rosuvastatină și creșterea treptată a acesteia până la efectul clinic dorit, concomitent cu monitorizarea pentru siguranță. |
| ALȚI AGENȚI MODIFICATORI AI LIPIDELOR | | |
| Lomitapidă | Pe baza considerentelor teoretice, se așteaptă ca darunavir potențat să crească expunerea la lomitapideia atunci când sunt administrate concomitent. (inhibarea CYP3A). | Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3). |
| ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H₂ | | |
| Ranitidină 150 mg de două ori pe zi | #darunavir ASC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ | Darunavir potențat poate fi administrat concomitent cu antagoniști ai receptorilor H ₂ fără ajustări ale dozei. |
| IMUNOSUPRESIVE | | |
| Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus Everolimus | Nestudiată. Expunerea la aceste imunosupresoare va fi mărită când acestea sunt administrate concomitent cu darunavir potențat. (inhibarea CYP3A) | În cazul administrării concomitente, este necesară monitorizarea terapeutică a imunosupresorului. Nu este recomandată utilizarea everolimus concomitent cu darunavir potențat. |
| BETA-AGONIȘTI INHALATORI | | |
| Salmeterol | Nestudiat. Utilizarea concomitentă de salmeterol și darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmatiche ale salmeterolului. | Nu este recomandată utilizarea concomitentă a salmeterolului și darunavir potențat. Administrarea concomitentă cu salmeterol poate determina creșterea riscului de evenimente adverse cardiovasculare, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală. |
| ANALGEZICE PE BAZĂ DE NARCOTICE / TRATAMENTUL DEPENDENȚEI DE OPIOIDE | | |
| Metadonă Doza individuală variază între 55 mg și 150 mg o dată pe zi | R(-) metadonă ASC ↓ 16% R(-) metadonă C_{min} ↓ 15% R(-) metadonă C_{max} ↓ 24% | Nu este necesară o ajustare a dozei de metadonă la începutul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz potențat. ajustarea dozei de metadonă poate necesara când sunt administrate concomitent o perioadă mai lungă de timp. De aceea, se recomandă monitorizarea clinică, deoarece terapia de întreținere poate să fie ajustată la unii pacienți. |
| Buprenorfină/naloxonă 8/2 mg–16/4 mg o dată pe zi | buprenorfină ASC ↓ 11% buprenorfină C_{min} ↔ buprenorfină C_{max} ↓ 8% norbuprenorfină ASC ↑ 46% norbuprenorfină C_{min} ↑ 71% norbuprenorfină C_{max} ↑ 36% naloxonă ASC ↔ naloxonă C_{min} ND naloxonă C_{max} ↔ | Importanța clinică a creșterii parametrilor farmacinetici ai norbuprenorfinei nu a fost stabilită. Este posibil să nu fie necesare ajustări ale dozei la administrarea concomitentă cu darunavir potențat, dar se recomandă o monitorizare clinică atentă pentru semne de intoxicație cu opioizi. |
| Fentanil Oxicodonă | Pe baza considerentelor teoretice, darunavir potențat poate determina | Se recomandă monitorizare clinică atunci când darunavir potențat în |

| | | |
|--|--|---|
| Tramadol | creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor analgezice. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A) | asociere cu o doză de mică de ritonavir este administrat concomitent cu aceste analgezice. |
| CONTRACEPTIVE PE BAZĂ DE ESTROGEN | | |
| Drospirenonă Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg o dată pe zi) Etinilestradiol Noretindronă 35 μg/1 mg o dată pe zi | Nestudiat cu darunavir/ritonavir etinilestradiol ASC ↓ 44% ^β etinilestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindronă ASC ↓ 14% ^β noretindronă C _{min} ↓ 30% ^β noretindronă C _{max} ↔ ^β ^β cu darunavir/ritonavir | Când darunavir este administrat concomitent cu un produs care conține drospirenonă, se recomandă monitorizare clinică, datorită potențialei hiperpotasemii. Măsurile contraceptive alternative sau suplimentare sunt recomandate când contraceptivele pe bază de estrogeni sunt administrate concomitent cu darunavir și o doză mică de ritonavir. Pacientele care utilizează estrogeni ca terapie de substituție trebuie monitorizate clinic pentru semne de insuficiență estrogenică. |
| ANTAGONIST OPIOID | | |
| Naloxegol | Nestudiată. | Administrarea concomitentă de darunavir potențat și naloxegol este contraindicată. |
| INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZELI, TIPUL 5 (PDE-5) | | |
| Pentru tratamentul disfuncției erectile Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil | Într-un studiu de interacțiune [#] fost observată o expunere sistemică comparabilă la sildenafil în cazul administrării unei doze unice de 100 mg sildenafil și administrării unei doze unice de 25 mg sildenafil concomitent cu darunavir potențat cu o doză mică de ritonavir. | Este contraindicată administrarea concomitentă de avanafil și darunavir potențat (vezi pct. 4.3). Utilizarea concomitentă a altor inhibitori de PDE-5, pentru tratamentul disfuncției erectile, cu darunavir potențat trebuie efectuată cu prudență. Dacă este indicată utilizarea darunavir potențat concomitent cu sildenafil, vardenafil sau tadalafil, se recomandă ca sildenafil în doză unică să nu depășească 25 mg în 48 de ore, vardenafil în doză unică să nu depășească 2,5 mg în 72 ore sau tadalafil în doză unică să nu depășească 10 mg în 72 ore. |
| Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare Sildenafil Tadalafil | Nestudiată. Utilizarea concomitentă de sildenafil sau tadalafil, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare și darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmatice ale sildenafilului sau tadalafilului. (inhibarea CYP3A) | Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare nu a fost stabilită o doză sigură și eficace sildenafil administrat cu darunavir potențat. Există un potențial crescut de evenimente adverse asociate cu sildenafil (inclusiv tulburări de vedere, hipotensiune arterială, erecție prelungită și sincopă). Prin urmare, este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și sildenafil administrat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, nu este recomandată administrarea concomitentă de tadalafil cu |

| | | |
|---|---|--|
| | | darunavir potențat. |
| INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI | | |
| Omeprazol 20 mg o dată pe zi | #darunavir ASC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ | Darunavir potențat poate fi administrat concomitent cu inhibitorii pompei de protoni fără ajustări ale dozei. |
| SEDATIVE/HIPNOTICE | | |
| Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zoldipem Midazolam (oral) Triazolam | Nestudiată. Sedativele/hipnoticele sunt metabolizate în proporție mare prin intermediul CYP3A. Administrarea concomitentă cu darunavir/ritonavir poate determina o creștere mare a concentrației plasmatice a acestor medicamente. În cazul în care midazolam administrat parenteral este administrat concomitent cu darunavir potențat în asociere cu o doză mică de ritonavir, acesta poate determina o creștere mare a concentrației acestei benzodiazepine. Datele obținute în cazul utilizării concomitente de midazolam parenteral cu alți alți inhibitori de protează sugerează o posibilă creștere de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice de midazolam. | Este recomandată monitorizare clinică în cazul administrării darunavir potențat concomitent cu concomitent cu aceste sedative/hipnotice și avută în vedere scăderea dozei acestor sedative/hipnotice. Dacă midazolam este administrat parenteral concomitent cu darunavir și ritonavir în doză mică, această administrare trebuie efectuată într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau unitate similară, care asigură monitorizare clinică atentă și abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare o ajustare a dozei de midazolam, în special dacă este administrată mai mult de o doză de midazolam. Este contraindicată administrarea de darunavir cu ritonavir în doză mică cu triazolam sau midazolam oral (vezi pct. 4.3). |
| TRATAMENT PENTRU EJACULAREA PRECOCE | | |
| Dapoxetină | Nestudiată. | Administrarea concomitentă de darunavir potențat și dapoxetină este contraindicată. |
| MEDICAMENTE UROLOGICE | | |
| Fesoterodină Solifenacină | Nestudiată. | A se utiliza cu precauție. A se monitoriza reacțiile adverse ale fesoterodinei sau solifenacinei, reducerea dozei de fesoterodină sau solifenacină poate fi necesară. |

[#]Au fost efectuate studii la doze de darunavir mai mici decât cele recomandate sau cu un regim de dozaj diferit (vezi pct. 4.2 Doze).

[†]Eficacitatea și siguranța administrării darunavir în asociere cu 100 mg ritonavir și oricare alți IP HIV (de exemplu (fos)amprenavir, nelfinavir și tipranavir) nu a fost stabilită la pacienții diagnosticați cu HIV. Conform ghidurilor actuale, în general, nu este recomandată terapia dublă cu inhibitori de protează.

[‡] Studiul a fost efectuat cu tenofovir disoproxil 245 mg o dată pe zi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea agenților antiretrovirali în tratamentul infecției HIV la femei gravide și prin urmare pentru reducerea riscului de transmisie verticală a infecției HIV

la nou-născut, trebuie luate în considerare atât datele obținute la animale cât și experiența clinică la femeile gravide.

La gravide nu s-au efectuat studii adecvate, controlate, asupra evoluției sarcinii, cu darunavir. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Darunavir, administrată concomitent cu o doză mică de ritonavir, trebuie folosită în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă darunavir este excretat în laptele uman. Studiile la șobolani au demonstrat că darunavir este excretat în lapte și că la concentrații mari (1000 mg/kg și zi) a rezultat o acțiune toxică.

Datorită atât potențialului de transmitere a HIV, cât și potențialului de reacții adverse la copiii alăptați, mamele trebuie instruite să nu alăpteze în nici un caz, dacă li se administrează tratament cu darunavir.

Fertilitatea

La om, nu sunt disponibile date despre efectul darunavirului asupra fertilității. Nu s-a constatat niciun efect asupra capacității de împerechere sau asupra fertilității la șobolani tratați cu darunavir (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Darunavir în asociere cu ritonavir nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, la unii pacienți s-au raportat amețeli în cursul tratamentului cu regimuri care conțin darunavir, administrată concomitent cu cobicistat sau cu o doză mică de ritonavir, și acest lucru trebuie avut în vedere când luăm în considerare capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe parcursul programului de dezvoltare clinică (N=2613 subiecți tratați anterior care au început terapia cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi), 51,3% dintre subiecți au prezentat cel puțin o reacție adversă. Durata medie totală a tratamentului a fost de 95,3 săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice și ca rapoarte spontane, sunt diareea, greața, erupția cutanată tranzitorie, cefaleea și vărsăturile. Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt insuficiența renală acută, infarctul miocardic, sindromul inflamator de reconstrucție imună, trombocitopenia, osteonecroza, diareea, hepatita și febra.

Analiza la 96 de săptămâni a profilul de siguranță al darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi în tratamentul subiecților netratați anterior a fost similar celui observat cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi la subiecții tratați anterior, cu excepția stării de greață, care a fost observată mai frecvent la subiecții netratați anterior. Aceasta a fost indusă de o stare de greață de intensitate ușoară. Analiza la 192 de săptămâni la subiecții netratați anterior, în care durata medie a tratamentului darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi a fost, în medie, de 162,5 săptămâni, nu a identificat date noi privind siguranța.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate pe clase de sisteme, aparate și organe (CSAO) și pe categorii de frecvență. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente

($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse observate cu darunavir/ritonavir în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață

| Categorii de frecvență Clase de sisteme, aparate și organe | Reacții adverse |
|---|---|
| <i>Infecții și infestări</i> | |
| Mai puțin frecvente | herpes simplex |
| <i>Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic</i> | |
| Mai puțin frecvente | trombocitopenie, neutropenie, anemie, leucopenie |
| Rare | creștere a numărului eozinofilelor |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> | |
| Mai puțin frecvente | sindromul de reconstrucție inflamatorie imună, hipersensibilitate (la medicament) |
| <i>Tulburări endocrine</i> | |
| Mai puțin frecvente | hipotiroidism, creșterea hormonului tirostimulant în sânge |
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> | |
| Frecvente | diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, hiperlipidemie |
| Mai puțin frecvente | gută, anorexie, scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, creștere ponderală, hiperglicemie, rezistență la insulină, scăderea lipoproteinelor cu densitate mare, creștere a apetitului alimentar, polidipsie, creștere a lactat dehidrogenazei serice |
| <i>Tulburări psihice</i> | |
| Frecvente | insomnie |
| Mai puțin frecvente | depresie, dezorientare, anxietate, tulburări ale somnului, vise anormale*, coșmaruri, scăderea libidoului |
| Rare | stare confuzională, modificări ale dispoziției, neliniște |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i> | |
| Frecvente | cefalee, neuropatie periferică, amețeli |
| Mai puțin frecvente | letargie, parestezie, hipoestezie, disgeuzie, perturbarea atenției, afectarea memoriei, somnolență |
| Rare | sincopă, convulsii, ageuzie, perturbarea fazelor somnului |
| <i>Tulburări oculare</i> | |
| Mai puțin frecvente | hiperemie conjunctivală, xeroftalmie |
| Rare | tulburări ale vederii |
| <i>Tulburări acustice și vestibulare</i> | |
| Mai puțin frecvente | Vertij |
| <i>Tulburări cardiace</i> | |
| Mai puțin frecvente | infarct miocardic, angină pectorală, interval QT prelungit pe electrocardiogramă, tahicardie |
| Rare | infarct miocardic acut, bradicardie sinusală, palpitații |
| <i>Tulburări vasculare</i> | |
| Mai puțin frecvente | hipertensiune arterială, eritem facial |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și ale mediastinului</i> | |
| Mai puțin frecvente | dispnee, tuse, epistaxis, iritație a gâtului |

| | |
|---|---|
| Rare | rinoree |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i> | |
| Foarte frecvente | diaree |
| Frecvente | vărsături, greață, durere abdominală, creștere a amilazei sanguine, dispepsie, distensie abdominală, flatulență |
| Mai puțin frecvente | pancreatită, gastrită, boală de reflux gastroesofagian, stomatită aftoasă, eructații, xerostomie, disconfort abdominal, constipație, creștere a valorilor lipazei, vărsături, disestezie bucală |
| Rare | stomatită, hematemeză, cheilită, buze uscate, limbă saburală |
| <i>Tulburări hepatobiliare</i> | |
| Frecvente | creștere a alanin aminotransferazei* |
| Mai puțin frecvente | hepatită, hepatită citolică, steatoză hepatică, hepatomegalie, creștere a transaminazelor, creștere a aspartat aminotransferazei*, creștere a bilirubinei plasmatică, creștere a fosfatazei alcaline plasmatică*, creștere a gama glutamil transferazei |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | |
| Frecvente | erupții cutanate tranzitorii (inclusiv erupții cutanate maculare, maculopapuloase, papuloase, eritematoase și pruriginoase), prurit |
| Mai puțin frecvente | angioedem, erupție cutanată tranzitorie generalizată, dermatită alergică, urticarie, eczemă, eritem, hiperhidroză, transpirații nocturne, alopecie, acnee, xerodermie, pigmentarea unghiilor |
| Rare | DRESS, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, dermatită, dermatită seboreică, leziuni cutanate, xerodermie |
| Frecvență necunoscută | necroliză epidermică toxică, pustuloză exentematică generalizată acută |
| <i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | |
| Mai puțin frecvente | mialgii, osteonecroză, spasme musculare, slăbiciune musculară, artralgii, dureri în extremități, osteoporoză, creștere a creatinfosfokinazei plasmatică |
| Rare | rigiditate musculoscheletică, artrită, rigiditatea articulațiilor |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i> | |
| Mai puțin frecvente | insuficiență renală acută, insuficiență renală, nefrolitiază, creștere a creatininei plasmatică, proteinurie, bilirubinurie, disurie, nicturie, polakiurie |
| Rare | scăderea clearance-ului renal al creatininei |
| <i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i> | |
| Mai puțin frecvente | disfuncție erectilă, ginecomastie |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | |

| | |
|---------------------|---|
| Frecvente | astenien, fatigabilitate |
| Mai puțin frecvente | febră, durere toracică, edeme periferice, stare generală de rău, senzație de căldură, iritabilitate, durere |
| Rare | frisoane, senzații anormale, xeroză |

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Erupția cutanată tranzitorie

În cadrul studiilor clinice, erupția cutanată tranzitorie a fost de cele mai multe ori ușoară până la moderată, adesea apărând în decursul primelor patru săptămâni de tratament și dispărând o dată cu continuarea administrării dozei. În cazul unei reacții cutanate severe, vezi atenționarea de la pct. 4.4.

În timpul programului de dezvoltare clinică a raltegravir în tratamentul pacienților tratați anterior, erupția cutanată tranzitorie, indiferent de cauză, s-a observat mai frecvent în cazul regimurilor de tratament ce conțineau darunavir/ritonavir + raltegravir în comparație cu cele ce conțineau darunavir/ritonavir fără raltegravir sau raltegravir fără darunavir/ritonavir. Erupția cutanată tranzitorie considerată de investigator ca fiind corelată cu medicația a apărut cu o frecvență similară. Frecvențele erupției cutanate tranzitorii ajustate în funcție de expunere (din toate cauzele) au fost de 10,9, 4,2, și respectiv 3,8 per 100 pacient-ani (PA); iar pentru erupția cutanată tranzitorie corelată cu medicația frecvențele au fost de 2,4, 1,1, și respectiv 2,3 per 100 PA. Erupțiile cutanate tranzitorii observate în studiile clinice au fost de severitate ușoară spre moderată și nu au condus la întreruperea terapiei (vezi pct. 4.4).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatiche și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Tulburări musculo-scheletice

În cursul utilizării inhibitorilor de protează, în special în asocieră cu INRT, au fost raportate valori crescute ale CPK, mialgii, miozite și, rareori, rabdomioliză.

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Sindromul inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imunologic sever la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate, poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau la infecții oportuniste reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Sângerarea la pacienții cu hemofilie

S-au înregistrat raportări privind creșterea numărului de sângerări spontane la pacienții cu hemofilie cărora li se administrează tratament antiretroviral cu inhibitori de protează (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți are la bază analiza la 48 de săptămâni a datelor de siguranță din trei studii clinice de Fază II. Au fost evaluate următoarele categorii de pacienți (vezi pct.5.1):

- 80 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani și cântărind cel puțin 20 kg, infectați cu virusul HIV-1 și tratați anterior cu TAR, care au fost tratați cu darunavir comprimate cu doză mică de ritonavir administrat de două ori pe zi, în asocieră cu alte medicamente antiretrovirale.
- 21 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani și cântărind între 10 kg

- și < 20 kg (16 participanți cu greutate corporală cuprinsă între 15 kg și < 20 kg), infectați cu virusul HIV-1 și tratați anterior cu TAR, cărora li s-a administrat darunavir suspensie orală cu doză mică de ritonavir administrat de două ori pe zi, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.
- 12 pacienți copii și adolescenți infectați cu virusul HIV-1 netratați anterior cu TAR cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg tratați cu darunavir comprimate cu doză mică de ritonavir administrat o dată pe zi în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.1).

În general, profilul de siguranță la acești copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la populația adultă.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitei B și/sau hepatitei C

Printre cei 1968 de pacienți care au fost tratați anterior, cărora li se administrează darunavir, administrată concomitent cu ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi, 236 de pacienți au fost infectați concomitent cu hepatită B sau C. Este posibil ca mai ales pacienții infectați concomitent să fi prezentat creșteri ale valorilor transaminazelor la momentul inițial și în urma tratamentului, comparativ cu cei fără hepatită cronică virală (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La om, experiența unui supradozaj acut al darunavir, administrată concomitent cu doză mică de cobicistat sau de ritonavir, este limitată. La voluntari sănătoși s-au administrat doze unice de până la 3200 mg darunavir sub formă de soluție orală și de până la 1600 mg darunavir sub formă de comprimat în asociere cu ritonavir, fără efecte simptomatice defavorabile.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul darunavir. Tratamentul supradozajului darunavir constă din măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

Deoarece darunavir este legat într-o proporție mare de proteinele plasmatică, dializa este puțin probabil să fie benefică în îndepărtarea semnificativă a substanței active.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, inhibitori de protează, codul ATC: J05AE10.

Mecanism de acțiune

Darunavirul este un inhibitor al dimerizării și al activității catalitice a proteazei HIV-1 (K_D de $4,5 \times 10^{-12}M$). Inhibă selectiv scindarea poliproteinelor HIV codate Gag-Pol în celulele infectate de virus, prevenind astfel formarea de particule virale mature infectante.

Activitatea antivirală *in vitro*

Darunavir demonstrează o activitate contra tulpinilor de laborator și izolatelor clinice de HIV-1 și tulpinilor de laborator HIV-2 în liniile celulare de celule T infectate acut, celule mononucleare umane

din sângele periferic și monocite/macrofage umane cu valori mediane ale CE₅₀ variind de la 1,2 la 8,5 nM (0,7 la 5,0 ng/ml). Darunavir demonstrează activitate antiretrovirală *in vitro* contra unui număr mare de izolate primare de HIV-1 grup M (A,B,C, D, E, F, G) și de grup O cu valori CE₅₀ variind de la < 0,1 la 4,3 nM.

Aceste valori CE₅₀ sunt mult sub intervalul concentrațiilor toxice celulare 50% de 87 μM la >100 μM.

Rezistența

Selecția *in vitro* a virusului rezistent la darunavir din tipul HIV-1 sălbatic a fost îndelungată (>3 ani). Virusurile selectate au fost incapabile să crească în prezența concentrațiilor de darunavir de peste 400 nM. Virusurile selectate în aceste condiții și demonstrând sensibilitate scăzută la darunavir (interval:23–50 de ori) au cuprins 2 până la 4 substituții de aminoacizi în gena proteazei. Sensibilitatea scăzută la darunavir a virusurilor emergente în experimentul de selecție nu a putut fi explicată prin apariția acestor mutații în domeniul proteazei.

Datele din studiul clinic la pacienții tratați anterior cu TAR (studiul *TITAN* și analiza cumulată a studiilor *POWER* 1, 2 și 3 și *DUET* 1 și 2) au demonstrat că răspunsul virologic la darunavir administrată concomitent cu doze mici de ritonavir a fost scăzut când 3 sau mai multe MAR (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L sau M, T74P, L76V, I84V și L89V) la darunavir au fost prezente inițial sau atunci când acestea au apărut în cursul tratamentului.

Creșterea inițială a factorului de multiplicare (FM) al CE₅₀ de darunavir fost asociată cu răspuns virologic în scădere. S-au identificat limite inferioare de 10 și maxime de 40, ca praguri de sensibilitate clinică. Izolatele virale cu nivel inițial FM ≤ 10 sunt sensibile; izolate virale cu FM > de 10 până la 40 au sensibilitate scăzută; izolatele virale cu FM > 40 sunt rezistente (vezi Rezultate clinice).

Virusurile izolate de la pacienții tratați cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi care au prezentat eșec virologic prin rebound care au fost inițial susceptibile la tipranavir au rămas, în marea majoritate a cazurilor, susceptibile la tipranavir după tratament.

Cele mai mici rate de apariție a virusului HIV rezistent sunt observate la pacienții la care nu s-a administrat TAR care sunt tratați pentru prima oară cu darunavir în asociere cu alte TAR.

Tabelul de mai jos prezintă dezvoltarea mutațiilor de protează HIV-1 și pierderea susceptibilității la IP în cazul eșecurilor virologice la final în cadrul studiilor clinice *ARTEMIS*, *ODIN* și *TITAN*.

| | ARTEMIS Săptămâna 192 | ODIN Săptămâna 48 | | TITAN Săptămâna 48 |
|--|--|--|--|---|
| | darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi N=343 | darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi N=294 | darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi N=296 | darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi N=298 |
| Numărul total al eșecurilor virologice, n (%) | 55 (16,0%) | 65 (22,1%) | 54 (18,2%) | 31 (10,4%) |
| Pacienți cu rebound | 39 (11,4%) | 11 (3,7%) | 11 (3,7%) | 16 (5,4%) |
| Subiecți fără antecedente de supresie | 16 (4,7%) | 54 (18,4%) | 43 (14,5%) | 15 (5,0%) |
| Numărul pacienților cu eșec virologic și genotipare pereche inițiere/final, mutații în curs de apariție la final, n/N | | | | |
| Mutații IP principale (majore) IP MAR | 0/43 4/43 | 1/60 7/60 | 0/42 4/42 | 6/28 10/28 |
| Numărul de subiecți cu eșec virologic și fenotipare pereche inițiere/final, arătând dispariția sensibilității la IP la final comparativ cu momentul inițial, n/N | | | | |

| | | | | |
|------------|------|------|------|------|
| IP | | | | |
| Darunavir | 0/39 | 1/58 | 0/41 | 3/26 |
| Amprenavir | 0/39 | 1/58 | 0/40 | 0/22 |
| atazanavir | 0/39 | 2/56 | 0/40 | 0/22 |
| indinavir | 0/39 | 2/57 | 0/40 | 1/24 |
| lopinavir | 0/39 | 1/58 | 0/40 | 0/23 |
| saquinavir | 0/39 | 0/56 | 0/40 | 0/22 |
| tipranavir | 0/39 | 0/58 | 0/41 | 1/25 |

^aTLOVR non-VF algoritm cenzurat pe baza HIV-1 ARN < 50 copii/ml, exceptând *TITAN* (HIV-1 ARN < 400 copii/ml)

^blistele IAS-SUA

Rezistență încrucișată

FM al darunavir a fost mai mic de 10 ori pentru 90% din 3309 izolate clinice rezistente la amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir și/sau tipranavir, demonstrând că virusurile rezistente la cei mai mulți IP rămân sensibile la darunavir.

În eșecurile virologice din studiul clinic *ARTEMIS*, nu s-au observat cazuri de rezistență încrucișată cu alte IP.

Rezultate clinice

Adulți

Pentru rezultatele studiilor clinice la pacienții adulți la care nu s-a administrat TAR, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului darunavir 400 mg și 800 mg comprimate.

Eficacitatea darunavir 600 mg de două ori pe zi administrată concomitent cu 100 mg ritonavir de două ori pe zi la pacienții tratați anterior cu TAR

Evidența eficacității darunavir administrată concomitent cu ritonavir (600/100 mg de două ori pe zi) la pacienții tratați anterior cu TAR are la bază analiza la 96 de săptămâni a studiului clinic de fază III *TITAN* la pacienții la care s-a administrat anterior TAR, dar netratați anterior cu lopinavir, analiza la 48 de săptămâni a studiului de fază III *ODIN* la pacienții la care s-a administrat anterior TAR fără DRV- MAR și analiza la 96 de săptămâni a datelor din studiile clinice de fază Iib *POWER* 1 și 2 la pacienții la care s-a administrat anterior TAR cu valori mari ale rezistenței la IP.

TITAN este un studiu clinic de fază III randomizat, deschis și controlat, care compară darunavir administrată concomitent cu ritonavir (600/100 mg de două ori pe zi) față de lopinavir/ritonavir (400/100 mg de două ori pe zi), la pacienți adulți la care s-a administrat anterior TAR, infectați cu HIV, dar netratați anterior cu lopinavir. În amândouă brațele de tratament s-a utilizat un Regim Optimizat de Bază (ROB), compus din cel puțin 2 antiretrovirale (INRT cu sau fără INNRT).

Tabelul de mai jos prezintă datele din analiza la 48 de săptămâni a studiului *TITAN*.

| TITAN | | | |
|--|--|--|--|
| Rezultate | Darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi + ROB N=298 | lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi + ROB N=297 | Diferența între terapii (Î 95% din diferență) |
| ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^a | 70,8% (211) | 60,3% (179) | 10,5% (2,9; 18,1) ^b |
| Modificare față de momentul inițial în numărul celulelor CD4+ (x 10 ⁶ /l) ^c | 88 | 81 | |

^aConsiderații după algoritmul TLOVR

^bPe baza unei aproximări a diferenței în răspunsul %

^cNC=F

La 48 de săptămâni, non-inferioritatea în răspunsul virologic la tratamentul cu darunavir/ritonavir, definită ca procentul pacienților cu valoarea plasmatică a ARN HIV-1 < 400 și < 50 copii/ml, a fost demonstrată (la limita aleasă de non-inferioritate de 12%) atât pentru populațiile cuprinse în brațul

IDT, cât și în brațul PP. Aceste rezultate au fost confirmate cu datele la 96 săptămâni de tratament în studiul *TITAN*, 60,4% din pacienții din brațul darunavir/ritonavir având ARN HIV-1 <50 copii/ml la săptămâna 96, în comparație cu 55,2% în brațul lopinavir/ritonavir [diferența: 5,2%, ÎI 95% (-2,8; 13,1)].

ODIN este un studiu de fază III, randomizat, deschis care compară darunavir/ritonavir 800/100 mg odată pe zi versus darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi la pacienții infectați cu HIV-1 la care s-a administrat anterior TAR, pacienți la care testul screening al genotipului de rezistență darunavir fără MAR (de exemplu V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) și un screening ARN HIV-1 > 1000 copii/ml. Analiza eficacității se bazează pe tratamentul cu durată de 48 săptămâni (vezi tabelul de mai jos). Ambele brațe utilizează un regim terapeutic optimizat de bază (ROB) ≥ 2 INRTs.

| ODIN | | | |
|---|---|---|---|
| Rezultate | darunavir/ritonavir 800/100 mg odată pe zi + ROB N=294 | darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi + ROB N=296 | Diferența între terapii (ÎI 95% din diferență) |
| ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^a | 72,1% (212) | 70,9% (210) | 1,2% (-6,1; 8,5) ^b |
| Cu valoarea inițială ARN HIV-1 (copii/ml) < 100000 \geq 100000 | 77,6% (198/255) 35,9% (14/39) | 73,2% (194/265) 51,6% (16/31) | 4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7) |
| Cu valoarea inițială a numărului de celule CD4+ (x 10 ⁶ /l) \geq 100 < 100 | 75,1% (184/245) 57,1% (28/49) | 72,5% (187/258) 60,5% (23/38) | 2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8) |
| Cu subtipul HIV-1 | | | |
| Tip B | 70,4% (126/179) | 64,3% (128/199) | 6,1% (-3,4; 15,6) |
| Tip AE | 90,5% (38/42) | 91,2% (31/34) | -0,7% (-14,0; 12,6) |
| Tip C | 72,7% (32/44) | 78,8% (26/33) | -6,1% (-2,6; 13,7) |
| Altele ^c | 55,2% (16/29) | 83,3% (25/30) | -28,2% (-51,0; -5,3) |
| Modificarea numărului mediu de celule CD4+ față de valoarea inițială (x 10 ⁶ /l) ^e | 108 | 112 | -5 ^d (-25; 16) |

^aConsiderații conform algoritmului TLOVR

^bPe baza unei aproximări normale a diferenței de răspuns %

^cSubtipurile A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF și CRF06_CPX

^dDiferența în medie

^eConsiderarea ultimei observații efectuate

S-a demonstrat că la 48 de săptămâni răspunsul virologic, definit ca procentul de pacienți cu nivel ARN HIV-1 < 50 copii/ml, în tratament cu darunavir/ritonavir 800/100 mg odată pe zi este non-inferior (la o margine predefinită de non-inferioritate de 12%) comparativ cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi atât în populația IT, cât și în populația IDT și PP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg odată pe zi nu trebuie utilizat la pacienții la care s-a administrat anterior TAR cu una sau mai multe mutații care asociază rezistență la darunavir (MAR-DRV) sau ARN HIV-1 \geq 100000 copii/ml sau numărul celulelor CD4+ < 100 celule x 10⁶/l (vezi pct. 4.2 și 4.4). Sunt disponibile date limitate la pacienții cu subtipurile HIV-1 altele decât B.

POWER 1 și **POWER 2** sunt studii clinice randomizate, controlate, care compară administrarea

darunavir concomitent cu ritonavir (600/100 mg de două ori pe zi) cu un grup de control la care s-a administrat un regim terapeutic IP ales de către investigator la pacienții infectați cu HIV-1 au prezentat eșec terapeutic la mai mult de 1 regim de tratament care conținea IP. A fost utilizat în ambele studii un ROB constând din cel puțin 2 INRT, cu sau fără enfuvirtidă (ENF).

Tabelul de mai jos prezintă datele de eficacitate la analiza la 48 de săptămâni și 96 de săptămâni din studiile clinice extrapolate *POWER 1* și *POWER 2*.

| Date extrapolate POWER 1 și POWER 2 | | | | | | |
|--|---|------------------|---|---|------------------|--------------------------------------|
| | Săptămâna 48 | | | Săptămâna 96 | | |
| Rezultate | Darunavir/ ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi n=131 | Control n=124 | Diferența de tratament | Darunavir/ ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi n=131 | Control n=124 | Diferența de tratament |
| ARN HIV < 50 copii/ml ^a | 45,0% (59) | 11,3% (14) | 33,7% (23,4%; 44,1%) ^c | 38,9% (51) | 8,9% (11) | 30,1% (20,1; 40,0) ^c |
| Modificare față de momentul inițial în numărul celulelor CD4+ (x 10 ⁶ /l) ^b | 103 | 17 | 86 (57; 114) ^c | 133 | 15 | 118 (83,9; 153,4) ^c |

^aConsiderații după algoritmul TLOVR

^bUltima observație efectuată anterior atribuirii

^cIntervale de încredere 95%

Analiza datelor din cursul celor 96 de săptămâni de tratament în studiile clinice *POWER* a demonstrat o eficacitate antiretrovirală susținută și beneficiu imunologic.

Din cei 59 pacienți care au răspuns printr-o supresie virală completă (< 50 copii/ml) la săptămâna 48, 47 de pacienți (80% din cei care au răspuns la săptămâna 48) au continuat să prezinte răspuns la tratament la săptămâna 96.

Genotipul sau fenotipul inițial și rezultatul virologic

S-a demonstrat că genotipul inițial și FM al darunavir (schimbare în sensibilitate față de referință) sunt factori predictivi față de răspunsul virologic.

Proporția (%) de pacienți cu răspunsul (ARN HIV-1 < 50 copii/ml la 24 de săptămâni) la darunavir, administrată concomitent cu ritonavir (600/100 mg de două ori pe zi), după genotipul de la momentul inițial^a și FM inițial al darunavir și după administrarea de enfuvirtidă (ENF): după analiza prelucrată a studiilor POWER și DUET.

| Răspuns (ARN HIV-1 <50 copii/ml în săptămâna 24) %, n/N | Numărul mutațiilor inițiale ^a | | | | Nivel inițial al FM pentru darunavir ^b | | | |
|---|--|----------------|---------------|---------------|---|----------------|---------------|-------------|
| | Toate valorile | 0-2 | 3 | ≥ 4 | Toate valorile | ≤ 10 | 10-40 | > 40 |
| Toți pacienții | 45% 455/1.014 | 54% 359/660 | 39% 67/172 | 12% 20/171 | 45% 455/1014 | 55% 364/659 | 29% 59/203 | 8% 9/118 |
| Pacienți care nu au utilizat/au reutilizat ENF ^c | 39% 290/741 | 50% 238/477 | 29% 35/120 | 7% 10/135 | 39% 290/741 | 51% 244/477 | 17% 25/147 | 5% 5/94 |
| Pacienți care utilizează pentru prima dată ENF ^d | 60% 165/273 | 66% 121/183 | 62% 32/52 | 28% 10/36 | 60% 165/273 | 66% 120/182 | 61% 34/56 | 17% 4/24 |

^aNumărul de mutații din lista de mutații asociate cu un răspuns diminuat la darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L sau M, T74P, L76V, I84V sau L89V)

^bfactor de multiplicare al CE50

^c„Pacienți care nu au utilizat/au reutilizat ENF” sunt pacienții care nu au utilizat ENF sau care au utilizat ENF, dar nu pentru prima dată

^d „Pacienții care utilizează pentru prima dată ENF” sunt pacienții care nu au utilizat anterior ENF

Copii și adolescenți

Pentru rezultatele provenite din studii clinice efectuate la copii și adolescenți netratați anterior cu TAR și cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir comprimate 400 mg și 800 mg.

Copii și adolescenți cu vârsta peste 6 ani și <18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 20 kg, tratați anterior cu TAR

DELPHI este un studiu clinic de fază II, deschis ce evaluează farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea darunavir cu doză mică de ritonavir la 80 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani și cântărind cel puțin 20 kg, infectați cu HIV-1 și tratați anterior cu TAR. Acești pacienți au fost tratați cu darunavir/ritonavir administrat de două ori pe zi în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.2 pentru recomandările de administrare a dozelor în funcție de greutatea corporală). Răspunsul virologic a fost definit ca o scădere a încărcării plasmatice cu ARN HIV-1 de cel puțin 1,0 log₁₀ față de valoarea inițială.

În acest studiu, pacienților expuși riscului de a întrerupe tratamentul din cauza intoleranței la soluția orală de ritonavir (de exemplu aversiune față de gustul soluției) li s-a permis să treacă la formularea farmaceutică, capsule. Din cei 44 de pacienți care luau soluția orală de ritonavir, 27 au trecut la formularea capsule 100 mg și au depășit doza de ritonavir calculată în funcție de greutate, fără modificări observabile de siguranță.

| DELPHI | |
|--|-----------------------------|
| Rezultate în săptămâna 48 | Darunavir/ritonavir N=80 |
| ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^a | 47,5% (38) |
| Modificări medii față de momentul inițial în numărul celulelor CD4+b | 147 |

^a Considerații după algoritmul TLOVR

^b Non-completarea este considerată ca eșec: pacienților care întrerup prematur li s-a atribuit o modificare egală cu 0

Conform algoritmului eșecului non virologic cenzurat, din analiza TLOVR, 24 de pacienți (30,0%) au suferit eșec virologic, din care 17 (21,3%) au fost recăderi și 7 (8,8%) pacienți nu au răspuns.

Copii și adolescenți cu vârsta peste 3 ani și < 6 ani tratați anterior cu TAR

În cadrul studiului clinic deschis, de fază II, **ARIEL** la 21 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani și cântărind între 10 kg și < 20 kg, infectați cu virusul HIV-1 și tratați anterior cu TAR au fost evaluate farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea darunavir/ritonavir administrat de două ori pe zi în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Pacienții au primit o schemă terapeutică de două doze pe zi calculate în funcție de greutatea corporală: subiecții cântărind între 10 kg și < 15 kg au primit darunavir/ritonavir 25/3 mg de două ori pe zi, iar subiecții cântărind între 15 kg și < 20 kg au primit darunavir/ritonavir 375/50 mg de două ori pe zi. La săptămâna 48, răspunsul virologic, definit ca procentul de pacienți cu încărcare virală plasmatică confirmată ARN HIV-1 < 50 copii/ml, a fost evaluat la copii și adolescenți care primeau darunavir/ritonavir în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.2 pentru recomandări de dozaj pe greutate corporală).

| ARIEL | | |
|--|-------------------------|--------------------------|
| Rezultate la săptămâna 48 | darunavir /ritonavir | |
| | 10 kg și < 15 kg N=5 | 15 kg și < 20 kg N=16 |
| HIV-1 RNA < 50 copii/ml ^a | 80,0% (4) | 81,3% (13) |
| Modificări procentuale față de momentul inițial în | 4 | 4 |

| | | |
|--|----|-----|
| numărul celulelor CD4 ⁺ ^b | | |
| Modificări medii față de momentul inițial în numărul celulelor CD4 ⁺ ^b | 16 | 241 |

^aConsiderații după algoritmul TLOVR.

^bNC=F

Nu este recomandată administrarea la copiii și adolescenții cu greutate mai mică de 15 kg deoarece datele de eficacitate disponibile sunt limitate.

Sarcina și postpartum

Un studiu clinic, desfășurat la 36 de femei gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, și postpartum (18 în fiecare braț), a evaluat administrarea darunavir/ritonavir (600/100 mg de două ori pe zi sau 800/100 mg o dată pe zi), în asociere cu un regim de bază. Răspunsul virusologic a fost păstrat de-a lungul perioadei de studiu în ambele brațe. La niciunul dintre cei 31 subiecți care au fost sub tratament antiretroviral, nu s-a identificat transmiterea virusului de la mamă la făt până la naștere. Nu există date noi relevante clinic referitoare la siguranță comparativ cu profilul de siguranță cunoscut al darunavir / ritonavir la adulții infectați cu HIV-1 (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale darunavirului, administrat concomitent cu cobicistat sau cu ritonavir, au fost evaluate la voluntari adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV-1. Expunerea la darunavir a fost mai mare la pacienții infectați cu HIV-1 decât la subiecții sănătoși. Expunerea crescută la darunavir la pacienții infectați cu HIV-1 în comparație cu subiecții sănătoși poate fi explicată prin concentrațiile mai mari de glicoproteină α 1-acidă (GAA) la pacienții infectați cu HIV-1, având ca rezultat o legare în proporție mai mare a darunavirului de GAA plasmatică și, de aceea, concentrații plasmatică mai mari.

Darunavir este metabolizat în principal de CYP3A. Cobicistatul și ritonavirul inhibă CYP3A, prin aceasta crescând considerabil concentrațiile plasmatică de darunavir.

Pentru informații privind proprietățile farmacocinetice ale cobicistat, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cobicistat.

Absorbție

Darunavir a fost rapid absorbit după administrarea orală. Concentrația plasmatică maximă de darunavir în prezența unei doze mici de ritonavir este atinsă, în general, în decurs de 2,5–4 ore.

Biodisponibilitatea orală absolută a unei doze unice de 600 mg darunavir în monoterapie a fost de aproximativ 37% și a crescut la aproximativ 82% în prezența a 100 mg de două ori pe zi de ritonavir. Efectul de potențare farmacocinetică generală de către ritonavir a fost o creștere de aproximativ 14 ori în expunerea sistemică la darunavir, când o doză unică de 600 mg darunavir a fost administrată pe cale orală în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

Când este administrat fără alimente, biodisponibilitatea relativă a darunavirului în prezența cobicistatului sau a unei doze mici de ritonavir este cu 30% mai mică în comparație cu administrarea împreună cu alimentele. De aceea, comprimatele de darunavir trebuie administrate cu cobicistat sau cu ritonavir și cu alimente. Tipul de alimente nu afectează expunerea la darunavir.

Distribuție

Darunavir este legat de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 95%. Darunavir se leagă în special de glicoproteina α 1-acidă plasmatică.

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al darunavirului în monoterapie a fost de 88,1±59,0 l (media ±DS) și a crescut la 131±49,9 l (media ±DS) în prezența a 100 mg ritonavir de două ori pe zi.

Metabolizare

Experimentele *in vitro* cu microzomi hepatici umani (MHU) au indicat că darunavir suferă în principal o metabolizare oxidativă. Darunavir este metabolizat extensiv de sistemul hepatic CYP și aproape în exclusivitate de izoenzima CYP3A4. Un studiu clinic cu ¹⁴C-darunavir la voluntari sănătoși a demonstrat că majoritatea radioactivității din plasmă după o doză unică de 400/100 mg darunavir cu ritonavir a fost determinată de substanța activă inițială. Cel puțin 3 metaboliți oxidativi ai darunavirului au fost identificați la oameni; toți au demonstrat activitate care a fost cel puțin de 10 ori mai redusă decât activitatea darunavirului contra tipului sălbatic de HIV.

Eliminare

După o doză de 400/100 mg de ¹⁴C-darunavir cu ritonavir, aproximativ 79,5% și 13,9% din doza administrată de ¹⁴C-darunavir poate fi regăsită în materiile fecale, respectiv urină. Darunavir nemodificat a reprezentat aproximativ 41,2% și 7,7% din doza administrată în fecale, respectiv urină.

Timpul de înjumătățire terminal prin eliminare al darunavirului a fost de aproximativ 15 ore când a fost asociat cu ritonavir.

Clearance-ul intravenos al darunavirului în monoterapie (150 mg) și în prezența unei doze mici de ritonavir a fost de 32,8 l/oră, respectiv de 5,9 l/oră.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica darunavirului în asociere cu ritonavir administrat de două ori pe zi la 74 de copii și adolescenți, tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani și cântărind cel puțin 20 kg, a demonstrat că dozele de darunavir/ritonavir, calculate în funcție de greutate, au avut ca rezultat o expunere la darunavir comparabilă cu aceea a adulților tratați cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica darunavirului în asociere cu ritonavir administrat de două ori pe zi la 14 copii și adolescenți cu vârste între 3 și < 6 ani și cântărind cel puțin 15 kg și < 20 kg, care au fost tratați anterior, a demonstrat că dozele corelate cu greutatea corporală au condus la o expunere a darunavirului comparabilă cu cea obținută la adulți tratați cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica darunavirului în asociere cu ritonavir administrat o dată pe zi la 12 pacienți copii și adolescenți netratați anterior cu TAR, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg, a demonstrat că tratamentul cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi determină o expunere la darunavir comparabilă celei obținute la adulți tratați cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi. Prin urmare, aceeași doză cu administrare o dată pe zi poate fi utilizată la adolescenți tratați anterior cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani și greutatea corporală de cel puțin 40 kg fără mutații care asociază rezistență la darunavir (MAR-DRV)* și care au concentrații plasmatiche de ARN HIV-1 < 100 000 copii/ml și număr de celule CD4+ ≥ 100 celule x 10⁶/l (vezi pct. 4.2).

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

Farmacocinetica darunavir în asociere cu ritonavir administrat o dată pe zi la 10 pacienți copii și adolescenți tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 14 kg și < 20 kg, a demonstrat că dozele corelate cu greutatea au avut ca rezultat o expunere la darunavir comparabilă cu cea obținută la adulți tratați cu darunavir/ritonavir 800/100 o dată pe zi (vezi pct. 4.2). În plus, modelarea farmacocinetică și simularea expunerilor la darunavir la pacienți copii și adolescenți în intervalul de vârstă de la 3 și < 18 ani, au confirmat expunerile la darunavir conform celor observate în studiile clinice și au permis identificarea regimului de dozare a darunavir/ritonavir administrat o dată pe zi în funcție de greutate, la pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg și care fie nu fuseseră tratați anterior cu TAR sau care au urmat tratament anterior, fără MAR-DRV* și care au concentrații plasmatiche de ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și număr de celule CD4 ≥ 100 celule x 10⁶/l (vezi pct. 4.2).

*MAR-DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V

Vârșnici

Analiza farmacocineticii populaționale la pacienții infectați cu HIV a arătat că farmacocinetica darunavirului nu este diferită în mod considerabil în intervalul de vârstă (18 la 75 ani) evaluat la pacienții infectați cu HIV (n=12, vârsta ≥65) (vezi pct. 4.4). Totuși, la pacienții cu vârsta peste 65 ani sunt disponibile numai date limitate.

Sex

Analiza farmacocinetică populațională a arătat o expunere puțin mai mare la darunavir (16,8%) la femeile infectate cu HIV, comparativ cu bărbații. Această diferență nu este clinic relevantă.

Insuficiență renală

Rezultatele unei studii de echilibru al maselor, efectuat cu ¹⁴C-darunavir potențat cu ritonavir, au arătat că aproximativ 7,7% din doza administrată de darunavir este excretată nemodificată în urină.

Cu toate că darunavirul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală, analiza farmacocinetică populațională a indicat faptul că farmacocinetica darunavirului nu a fost semnificativ influențată la pacienții infectați cu HIV cu insuficiență renală moderată (Clcreatinină între 30–60 ml/min, n=20) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Darunavirul este metabolizat în principal și eliminat de către ficat. Într-un studiu cu doze multiple cu darunavir/ritonavir (600/100 mg) de două ori pe zi, s-a demonstrat că la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasificarea Child-Pugh, clasa A, n=8) și moderată (clasificarea Child-Pugh, clasa B, n=8) concentrațiile plasmatice totale au fost comparabile cu cele ale subiecților sănătoși. Totuși, concentrațiile de darunavir liber au fost mai mari cu aproximativ 55% (Clasa A în clasificarea Child-Pugh) respectiv 100% (Clasa B în clasificarea Child-Pugh). Semnificația clinică a acestei creșteri este necunoscută. Ca urmare, darunavir trebuie, să fie utilizată cu prudență la acești pacienți. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii darunavirului nu a fost studiat până acum (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Sarcina și postpartum

Expunerea la darunavir și ritonavir după administrarea de darunavir / ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi și darunavir / ritonavir 800/100 mg o dată pe zi, ca parte a unui regim antiretroviral a fost, în general, mai mic în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum. Cu toate acestea, pentru nivelul de darunavir nelegat (adică activ) parametri farmacocinetici au fost mai puțin reduși în timpul sarcinii comparativ cu postpartum, datorită unei creșteri în fracțiunea nelegată de darunavir în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum.

| Rezultatele farmacocinetice pentru darunavir total după administrarea de darunavir / ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi, ca parte a unui regim antiretroviral administrat în al doilea trimestru de sarcină, al treilea trimestru de sarcină și postpartum. | | | |
|--|--|---|---|
| Farmacocinetica darunavir total (± DS mediană) | Al doilea trimestru de sarcină (n=12)^a | Al treilea trimestru de sarcină (n=12) | Postpartum (6-12 săptămâni) (n=12) |
| C _{max} , ng/ml | 4668 ± 1097 | 5328 ± 1631 | 6659 ± 2364 |
| ASC _{12h} , ng oră /ml | 39370 ± 9597 | 45880 ± 17360 | 56890 ± 26340 |
| C _{min} , ng/ml ^b | 1922 ± 825 | 2661 ± 1269 | 2851 ± 2216 |

^an=11 pentru ASC_{12h}

| Rezultatele farmacocinetice pentru darunavir total după administrarea de darunavir/ ritonavir la 800/100 mg o dată pe zi, ca parte a unui regim antiretroviral, administrat în al doilea trimestru de sarcină, al treilea trimestru de sarcină și postpartum | | | |
|---|---|---|---|
| Farmacocinetica darunavir total (media ± DS) | Al doilea trimestru de sarcină (n=17)⁷³ | Al treilea trimestru de sarcină (n=15) | Postpartum (6-12 săptămâni) (n=16) |

| | | | |
|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| C _{max} , ng/ml | 4964 ± 1505 | 5132 ± 1198 | 7310 ± 1704 |
| ASC _{24h} , ng oră /ml | 62289 ± 16234 | 61112 ± 13790 | 92116 ± 29241 |
| C _{min} , ng/ml ^a | 1248 ± 542 | 1075 ± 594 | 1473 ± 1141 |

^an=12 pentru postpartum, n=15 pentru al doilea trimestru de sarcină and n=14 pentru al treilea trimestru de sarcină

La femeile care au primit darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi, în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile medii intra-individuale C_{max}, ASC_{12h} și C_{min} ale darunavir total au fost cu 28%, 26% și respectiv cu 26% mai mici, comparativ cu postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valorile C_{max}, ASC_{12h} și C_{min} ale darunavir total au fost cu 18%, 16% mai mici și respectiv cu 2% mai mari, în raport cu postpartum.

La femeile care au primit darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile medii intra-individuale C_{max}, ASC_{24h} și C_{min} ale darunavir total au fost cu 33%, 31% și respectiv cu 30% mai mici, în raport cu postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valorile C_{max}, ASC_{24h} și C_{min} ale darunavir total au fost cu 29%, 32% și, respectiv cu 50% mai mici, în raport cu postpartum.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii toxicologice la animale au fost efectuate la expuneri până la niveluri de expunere clinică cu darunavir în monoterapie, la șoareci, șobolani și câini și în asociere cu ritonavir la șobolani și câini.

În studii toxicologice cu doze repetate efectuate la șoareci, șobolani și câini, s-au constatat numai efecte limitate ale tratamentului cu darunavir. La rozătoare, organele țintă identificate au fost sistemul hematopoietic, sistemul coagulării sanguine, ficatul și tiroida. A fost observată o scădere variabilă, dar limitată, în parametrii hematiilor, împreună cu prelungiri ale timpului parțial de tromboplastină activată.

Au fost observate modificări la nivelul ficatului (hipertrofia hepatocitelor, vacuolizare, creșterea enzimelor hepatice) și tiroidei (hipertrofie foliculară). La șobolan, asocierea darunavir cu ritonavir a determinat creșterea mică a efectului asupra parametrilor hematiilor, ficatului și tiroidei și incidența crescută a fibrozei insulare în pancreas (numai la șobolanii masculi), în comparație cu monoterapia cu darunavir. La câine, nu s-au identificat nici un fel de parametri majori de toxicitate sau organe țintă până la expuneri echivalente cu expunerea clinică la doza recomandată.

Într-un studiu efectuat la șobolani, numărul de corpi luteali și implantări a scăzut în prezența toxicității materne. Pe de altă parte, nu s-au observat efecte asupra capacității de împerechere sau fertilității în cazul tratamentului cu darunavir în doze de până la 1000 mg/kg și zi și la valori ale expunerii sub (ASC-0,5 ori) cele de la om la doza clinică recomandată. Până la aceleași valori ale dozei, nu s-a constatat nici o acțiune teratogenă a darunavirului administrat în monoterapie la șobolani și iepuri, nici la șoareci când au fost tratați în asociere cu ritonavir. Valorile expunerii au fost mai mici decât cele realizate cu doza clinică recomandată la oameni. Într-o evaluare pre- și postnatală a dezvoltării la șobolani, darunavir administrat sau nu cu ritonavir, a determinat reducerea tranzitorie a creșterii ponderale a descendenților înainte de înțarcare și o ușoară amânare a deschiderii ochilor și urechilor.

Darunavir în asociere cu ritonavir a determinat reducerea numărului de pui care exteriorizează răspunsul prin tresărire în ziua a 15-a de alăptare și reducerea ratei de supraviețuire a puilor în cursul alăptării.

Aceste efecte pot fi secundare expunerii puilor la substanța activă prin intermediul laptelui matern și/sau efectelor toxice materne. Nici una din funcțiile post ablactare nu a fost afectată cu darunavir în monoterapie sau în asociere cu ritonavir. La șobolanii tineri expuși direct la darunavir până în zilele 23–26 ale vieții, s-a observat mortalitate crescută și, la unele animale, convulsii. Între zilele 5 și 11 de viață, expunerile la darunavir în plasmă, în ficat și în creier au fost considerabil mai mari decât cele observate la șobolanii adulți, după doze comparabile în mg/kg. După ziua a 23-a de viață expunerea a fost comparabilă cu cea a șobolanilor adulți. Expunerea crescută a fost cel puțin în parte atribuită imaturității enzimelor implicate în metabolizarea darunavirului la animalele tinere. Nu s-a înregistrat mortalitate cauzată de tratament la șobolanii tineri la doza de 1000 mg/kg darunavir (doză unică) la

vârsta de 26 de zile sau la 500 mg/kg (doze repetate) între zilele 23 și 50 de viață; expunerile și profilul de toxicitate au fost comparabile cu acelea observate la șobolanii adulți.

Datorită incertitudinilor privind rata de dezvoltare a barierei hematoencefalice umane și a enzimelor hepatice, darunavir cu doză mică de ritonavir nu trebuie utilizată la copiii cu vârsta sub 3 ani.

Potențialul carcinogen al darunavirului a fost evaluat prin administrarea la șoareci și șobolani, prin gavaj oral, timp de până la 104 săptămâni. La șoareci au fost administrate doze zilnice de 150, 450 și 1000 mg/kg și la șobolani au fost administrate doze de 50, 150 și 500 mg/kg. Au fost observate creșteri ale incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare, legate de doză, la masculi și femele din ambele specii. La șobolani masculi au fost observate adenoame ale celulelor foliculare tiroidiene. Administrarea de darunavir nu a cauzat o creștere semnificativă statistic a incidenței oricărui tip de tumori benigne sau maligne la șoareci și șobolani. Tumorile hepatocelulare și tiroidiene observate la rozătoare sunt considerate a avea o relevanță limitată la om. Administrarea repetată de darunavir la șobolani a determinat inducția enzimelor microzomiale hepatice și eliminarea crescută a hormonului tiroidian, ceea ce predispune șobolanii, dar nu și oamenii, la neoplasme tiroidiene. La cele mai mari doze testate, expunerea sistemică (pe baza ASC) la darunavir a variat între 0,4 și 0,7 ori (la șoarece) și între 0,7 și 1,0 ori (la șobolan) în comparație cu cea observată la om la dozele terapeutice recomandate.

După 2 ani de administrare a darunavir la expuneri de același nivel sau sub cea umană, au fost observate modificări renale la șoareci (nefroză) și șobolani (nefropatie cronică progresivă).

Darunavir nu s-a dovedit mutagen sau genotoxic într-o baterie de teste *in vitro* și *in vivo*, incluzând evaluarea mutațiilor bacteriene inverse (testul Ames), aberațiile cromozomiale ale limfocitelor umane și testul micronucleilor *in vivo* la șoarece.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Hidroxipropilceluloză
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Celuloză microcristalină silicificată (celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru)
Stearat de magneziu

Film:

Alcool (poli)vinilic
Macrogol
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEID cu capac din PP, cu sistem de închidere securizat pentru copii și desicant:

- 30 comprimate: 1 flacon cu 30 comprimate filmate,
- 60 comprimate: 2 flacoane a câte 30 comprimate filmate,
- 90 comprimate: 3 flacoane a câte 30 comprimate filmate,
- 180 comprimate: 6 flacoane a câte 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

30 comprimate filmate: EU/1/17/1249/005
60 comprimate filmate: EU/1/17/1249/006
90 comprimate filmate: EU/1/17/1249/007
180 comprimate filmate: EU/1/17/1249/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 Ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germania

Prospectul medicamentului trebuie să conțină numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Darunavir Krka 400 mg comprimate filmate
darunavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimate filmate

30 comprimate filmate

60 comprimate filmate

90 comprimate filmate

180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni

Data primei deschideri:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1249/001 30 comprimate filmate
EU/1/17/1249/002 60 comprimate filmate
EU/1/17/1249/003 90 comprimate filmate
EU/1/17/1249/004 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Darunavir Krka 400 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Darunavir Krka 400 mg comprimate filmate
darunavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimate filmate

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni

Data primei deschideri:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1249/001 30 comprimate filmate
EU/1/17/1249/002 60 comprimate filmate
EU/1/17/1249/003 90 comprimate filmate
EU/1/17/1249/004 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Darunavir Krka 600 mg comprimate filmate
darunavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat filmat

30 comprimate filmate

60 comprimate filmate

90 comprimate filmate

180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni

Data primei deschideri:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1249/005 30 comprimate filmate
EU/1/17/1249/006 60 comprimate filmate
EU/1/17/1249/007 90 comprimate filmate
EU/1/17/1249/008 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Darunavir Krka 600 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Darunavir Krka 600 mg comprimate filmate
darunavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat filmat

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni

Data primei deschideri:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1249/005 30 comprimate filmate
EU/1/17/1249/006 60 comprimate filmate
EU/1/17/1249/007 90 comprimate filmate
EU/1/17/1249/008 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Darunavir Krka 800 mg comprimate filmate
darunavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 800 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat filmat

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni

Data primei deschideri:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1249/009 30 comprimate filmate

EU/1/17/1249/010 90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Darunavir Krka 800 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Darunavir Krka 800 mg comprimate filmate
darunavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 800 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat filmat

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni

Data primei deschideri:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1249/009 30 comprimate filmate

EU/1/17/1249/010 90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Darunavir Krka 400 mg comprimate filmate Darunavir Krka 800 mg comprimate filmate darunavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Darunavir Krka și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Darunavir Krka
3. Cum să luați Darunavir Krka
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Darunavir Krka
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Darunavir Krka și pentru ce se utilizează

Ce este Darunavir Krka?

Darunavir Krka conține substanța activă darunavir. Darunavir Krka este un medicament antiretroviral utilizat în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de protează. Darunavir Krka acționează prin reducerea cantității de HIV în corpul dumneavoastră. Acest lucru va ameliora acțiunea sistemului imunitar și va reduce riscul de apariție a bolilor legate de infecția cu HIV.

Pentru ce se utilizează?

Darunavir Krka 400 mg și Darunavir Krka 800 mg sunt utilizate pentru tratamentul adulților și al copiilor și adolescenților (cu vârsta de 3 ani și peste, cântărind cel puțin 40 de kilograme) care sunt infectați cu HIV și:

- care nu au utilizat medicamente antiretrovirale înainte.
- la anumiți pacienți care au utilizat medicamente antiretrovirale înainte (medicul dumneavoastră va determina aceasta).

Darunavir Krka trebuie luată în asociere cu o doză mică de ritonavir și alte medicamente anti-HIV. Medicul va discuta cu dumneavoastră ce asociere de medicamente este cea mai bună pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Darunavir Krka

Nu luați Darunavir Krka

- dacă sunteți **alergic** la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6);
- dacă aveți **probleme grave cu ficatul**. Întrebați medicul dacă sunteți nesigur de severitatea bolii hepatice de care suferiți. Pot fi necesare unele teste suplimentare.

Nu asociați Darunavir Krka cu niciunul dintre următoarele medicamente

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, întrebați medicul despre înlocuirea acestuia cu alt medicament.

| Medicament | Pentru ce se utilizează |
|---|--|
| <i>Avanaafil</i> | Tratamentul disfuncției erectile |
| <i>Astemizol</i> sau <i>terfenadină</i> | Tratamentul simptomelor alergiei |
| <i>Triazolam</i> și <i>midazolam oral</i> (luat prin înghițire) | Să vă ajute să dormiți și/sau să îndepărteze anxietatea |
| <i>Cisapridă</i> | Tratamentul unor boli de stomac |
| <i>Colchicină</i> (dacă aveți probleme cu rinichii și/sau ficatul) | Tratamentul gutei sau al febrei mediteraneene familiale |
| <i>Lurasidonă</i> , <i>pimozidă</i> , <i>quetiapină</i> sau <i>sertindol</i> | Tratamentul bolilor psihice |
| <i>Alcaloizi din ergot</i> cum sunt <i>ergotamina</i> , <i>dihidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> și <i>metilergonovina</i> | Tratamentul durerilor de cap de tip migrenă |
| <i>Amiodaronă</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaronă</i> , <i>ivabradină</i> , <i>chinidină</i> , <i>ranolazină</i> | Tratamentul unor boli de inimă, de exemplu bătăi anormale ale inimii |
| <i>Lovastatină</i> , <i>simvastatină</i> și <i>lomitapidă</i> | Scăderea valorilor colesterolului |
| <i>Rifampicină</i> | Tratamentul anumitor infecții, de exemplu tuberculoza |
| Asocierea <i>lopinavir/ritonavir</i> | Acest medicament anti-HIV aparține aceleiași clase ca și Darunavir Krka |
| <i>Elbasvir/grazoprevir</i> | Tratamentul infecției cu virusul hepatitei C |
| <i>Alfuzosin</i> | Tratamentul hipertrofiei de prostată |
| <i>Sildenafil</i> | Tratamentul tensiunii arteriale mari de la nivelul circulației pulmonare |
| <i>Dabigatran</i> , <i>ticagrelor</i> | Pentru a ajuta la oprirea agregării trombocitare în tratamentul pacienților cu antecedente de atac de cord |
| <i>Naloxegol</i> | Tratament pentru constipația indusă de opioide |
| <i>Dapoxetină</i> | Tratament pentru ejacularea precoce |
| <i>Domperidonă</i> | Tratament pentru greață și vărsături |

Nu luați Darunavir Krka împreună cu produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Darunavir Krka, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Darunavir Krka nu vindecă infecția cu HIV. Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

Persoanele care iau Darunavir Krka încă pot dezvolta infecții sau alte boli asociate cu infecția cu HIV. Trebuie să păstrați un contact regulat cu medicul.

Persoanele care iau Darunavir Krka pot dezvolta o erupție trecătoare pe piele. Rar o erupție poate deveni severă sau poate să vă pună viața în pericol. Vă rugăm să îl contactați pe medicul dumneavoastră oricând vă apare o erupție pe piele.

Erupția trecătoare pe piele (în general ușoară sau moderată) poate apărea mai frecvent la pacienții care iau Darunavir Krka și raltegravir (pentru infecția HIV), decât la pacienții care iau fiecare medicament separat.

Informații medicul despre situația dumneavoastră ÎNAINTE și ÎN CURSUL tratamentului dumneavoastră

Asigurați-vă că verificați următoarele puncte și informați medicul dacă oricare dintre acestea se aplică în

cazul dumneavoastră.

- Informați medicul dacă ați avut mai înainte **probleme cu ficatul**, inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C. Medicul poate evalua cât de gravă este boala hepatică înainte de a decide dacă puteți lua Darunavir Krka.
- Informați medicul dacă aveți **diabet zaharat**. Darunavir Krka poate mări valorile zahărului din sânge.
- Informați imediat medicul dacă înregistrați orice **simptome de infecție** (de exemplu noduli limfatici măriți și febră). La unii pacienți cu infecție HIV avansată și istoric de infecții oportuniste, pot apărea, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV, semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare. Se crede că aceste simptome sunt datorate unei îmbunătățiri a răspunsului imun al organismului, permițând corpului să lupte contra infecțiilor care ar fi putut fi prezente, dar fără nici un fel de simptome evidente.
- În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.
- Informați medicul dacă aveți **hemofilie**. Darunavir Krka poate mări riscul de sângerare.
- Informați medicul dacă sunteți **alergic la sulfonamide** (de exemplu, folosite în tratamentul unor infecții).
- Informați medicul dacă remarcați orice **probleme osteomusculare**. La unii pacienți care primesc tratament antiretroviral se poate dezvolta o boală osoasă numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos cauzată de pierderea aportului de sânge la os). Unii din multiplii factori de risc pentru dezvoltarea acestei boli pot fi, printre alții, durata terapiei antiretrovirale combinate, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele mare de masa corporală. Semne de osteonecroză sunt: rigiditatea articulațiilor, dureri (în special ale șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă remarcați oricare dintre aceste simptome vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

Vârșnici

Darunavir Krka a fost utilizat numai la un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Dacă aparțineți acestui grup de vârstă, vă rugăm să discutați cu medicul dacă puteți utiliza Darunavir Krka.

Copii și adolescenți

Comprimatele de Darunavir Krka 400 mg și Darunavir Krka 800 mg nu se utilizează la copii și adolescenți cu vârsta sub 3 ani sau cântărind mai puțin de 40 de kilograme.

Darunavir Krka împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Există unele medicamente pe care **nu trebuie să le asociați** cu Darunavir Krka. Acestea sunt menționate mai sus, sub titlul "Nu asociați Darunavir Krka cu niciunul dintre următoarele medicamente:"

În cele mai multe cazuri, Darunavir Krka poate fi asociată cu medicamente anti-HIV care aparțin altor clase [de exemplu, INRT (inhibitorii nucleozidici ai revers transcriptazei), INNRT (inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei), antagoniști CCR5 și IF (inhibitorii fuziunii)]. Darunavir Krka, cu cobicistat sau cu ritonavir, nu a fost testată în asociere cu toți IP (inhibitori de protează) și nu trebuie să fie utilizată cu alți IP HIV. De aceea, informați întotdeauna medicul dacă luați alte medicamente anti-HIV și urmați cu atenție instrucțiunile medicului despre care medicamente pot fi luate împreună.

Efectele Darunavir Krka pot fi reduse dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Informați medicul dacă luați:

- *Fenobarbital, fenitoină* (pentru prevenirea crizelor comițiale)
- *Dexametazonă* (corticosteroid)
- *Efavirenz* (pentru tratamentul infecției cu HIV)
- *Boceprevir* (pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C)
- *Rifapentină, rifabutin* (medicamente pentru tratamentul unor infecții, precum tuberculoza)

- *Saquinavir* (pentru tratamentul infecției cu HIV).

Efectele altor medicamente pot fi influențate dacă luați Darunavir Krka. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- *Amlodipină, diltiazem, disopiramidă, carvedilol, felodipină, flecainidă, lidocaină, metoprolol, mexiletină, nifedipină, nicardipină, propafenonă, timolol, verapamil* (pentru boli de inimă) pentru că efectul terapeutic sau reacțiile adverse ale acestor medicamente pot fi crescute.
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarină* (pentru a reduce coagularea sângelui) pentru că efectul terapeutic sau reacțiile adverse pot fi modificate; poate fi necesar ca medicul să controleze funcția de coagulare a sângelui dumneavoastră.
- - Contraceptive hormonale pe bază de estrogen și terapie de substituție hormonală. Darunavir Krka le poate reduce eficacitatea. Când le utilizați pentru contracepție, sunt recomandate metode alternative de contracepție ne hormonale.
- *Etinilestradiol/drospirenonă*. Darunavir poate crește riscul de hiperpotasemie cauzată de drospirenonă.
- *Atorvastatină, pravastatină, rosuvastatină* (pentru scăderea valorilor colesterolului). Riscul de leziuni la nivel muscular poate fi crescut. Medicul dumneavoastră va evalua ce regim de scădere a colesterolului este cel mai bun pentru situația dumneavoastră.
- *Claritromicină* (antibiotic)
- *Ciclosporină, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (pentru slăbirea sistemului imunitar), pentru că efectul terapeutic sau reacțiile adverse ale acestor medicamente pot fi crescute. Medicul dumneavoastră poate dori să efectueze unele testări suplimentare.
- *Corticosteroidi, inclusiv betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolonă*. Aceste medicamente sunt folosite pentru tratamentul alergiilor, astmului bronșic, bolilor inflamatorii intestinale, afecțiunilor inflamatorii oculare, articulare și musculare și altor afecțiuni inflamatorii. Dacă nu pot fi folosite tratamente alternative, utilizarea acestora trebuie să se efectueze după un examen medical și sub stricta supraveghere a medicului dumneavoastră, pentru depistarea reacțiilor adverse la corticosteroidi.
- *Buprenorfină/naloxonă* (medicamente pentru tratamentul dependenței de opioizi)
- *Salmeterol* (medicament pentru tratamentul astmului bronșic)
- *Artemeter/lumefantrină* (un medicament combinat pentru tratamentul malariei)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastină, vincristină* (pentru tratamentul cancerului)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (pentru disfuncția erectilă sau pentru tratamentul unei boli de inimă și plămâni numită hipertensiune arterială pulmonară).
- *Glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir* (pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C).
- *Fentanil, oxycodonă, tramadol* (pentru tratarea durerii).
- *Fesoterodină, solifenacină* (pentru tratamentul tulburărilor urologice)

Dozajul altor medicamente s-ar putea modifica, pentru că efectul terapeutic, al lor sau al Darunavir Krka, sau reacțiile lor adverse pot fi influențate când sunt administrate în asociere. Informați medicul dacă luați:

- *Alfentanil* (calmant injectabil puternic și cu acțiune rapidă care este utilizat în intervențiile chirurgicale)
- *Digoxină* (pentru tratamentul unor boli de inimă)
- *Claritromicină* (antibiotic)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (pentru tratamentul infecțiilor fungice). Voriconazolul trebuie luat numai după evaluare medicală.
- *Rifabutină* (contra infecțiilor bacteriene)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (medicamente pentru disfuncția erectilă sau pentru tensiunea arterială mare de la nivelul circulației pulmonare)
- *Amitriptilină, desipramină, imipramină, nortriptilină, paroxetină, sertralină, trazodonă* (pentru tratamentul depresiei și anxietății)
- *Maraviroc* (pentru tratamentul infecției cu HIV)
- *Metadonă* (pentru tratamentul dependenței de opioide)
- *Carbamazepină, clonazepam* (pentru prevenirea crizelor convulsive sau pentru a trata unele tipuri de durere de origine nervoasă)
- *Colchicină* (pentru tratamentul gutei sau al febrei mediteraneene familiale)
- *Bosentan* (pentru tratamentul tensiunii arteriale mari de la nivelul circulației pulmonare).
- *Buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam când este utilizat ca injecție, zoldipem* (medicament sedativ)

- *Perfenazină, risperidonă, tioridazină* (pentru tratamentul afecțiunilor psihice)
- *Metformină* (pentru tratamentul diabetului de tip 2).

Aceasta **nu** este o listă completă de medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră despre **toate** medicamentele pe care le luați.

Darunavir Krka împreună cu alimente și băuturi

Vezi punctul 3 "*Cum să luați Darunavir Krka*".

Sarcina și alăptarea

Informați imediat medicul dacă sunteți gravidă, planuiți să rămâneți gravidă sau dacă alăptați.

Femeile gravide sau care alăptează nu trebuie să ia Darunavir Krka cu ritonavir, cu excepția unei indicații specifice a medicului. Femeile gravide sau care alăptează nu trebuie să ia darunavir cu cobicistat

Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze copilul, atât din cauza posibilității ca sugarul să fie infectat cu HIV prin laptele de mamă, cât și din cauza efectelor necunoscute ale medicamentului asupra sugarului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu folosiți utilaje și nu conduceți vehicule dacă vă simțiți amețit după ce ați luat Darunavir Krka.

3. Cum să luați Darunavir Krka

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu întrerupeți administrarea Darunavir Krka sau ritonavir fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

După ce inițierea tratamentului, doza forma de dozare nu trebuie modificată sau tratamentul nu trebuie oprit fără recomandare din partea medicului.

Darunavir Krka 400 mg și Darunavir Krka 800 mg sunt utilizate numai pentru realizarea dozei unice zilnice de 800 mg.

Acest medicament este disponibil numai sub formă de comprimate filmate și, prin urmare, nu este potrivit pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, de exemplu copiii mici. Pentru utilizarea la acești pacienți, trebuie verificată disponibilitatea unor forme farmaceutice mai potrivite care conțin darunavir

Doza pentru adulți care nu au luat medicamente antiretrovirale înainte (medicul dumneavoastră va decide aceasta)

Doza recomandată de Darunavir Krka este de 800 miligrame (2 comprimate de Darunavir Krka 400 miligrame sau 1 comprimat Darunavir Krka 800 miligrame), o dată pe zi.

Trebuie să luați Darunavir Krka în fiecare zi și întotdeauna în asociere cu ritonavir 100 miligrame și cu alimente. Darunavir Krka nu poate acționa adecvat fără ritonavir și alimente. Trebuie să mâncați o masă sau o gustare ușoară în decurs de 30 de minute înainte de a lua Darunavir Krka și ritonavir. Felul alimentelor nu are importanță. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați Darunavir Krka și ritonavir fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Instrucțiuni pentru adulți

- Luați două comprimate de 400 miligrame în același timp sau un comprimat de 800 mg, o dată pe zi, în fiecare zi.
- Luați întotdeauna Darunavir Krka împreună cu 100 miligrame ritonavir.
- Luați Darunavir Krka cu alimente.
- Înghițiți comprimatele cu băuturi, cum sunt apa sau laptele.
- Luați celelalte medicamente pentru HIV utilizate în asociere cu Darunavir Krka și ritonavir după

recomandările medicului dumneavoastră.

Doza pentru adulți care au luat medicamente antiretrovirale înainte (medicul dumneavoastră va determina aceasta)

Poate aveți nevoie de o doză diferită de Darunavir Krka, care nu poate fi administrată cu comprimatele de 400 sau 800 mg. Sunt disponibile și alte concentrații de Darunavir Krka.

Doza este fie:

- 800 miligrame Darunavir Krka (2 comprimate de Darunavir Krka 400 mg sau 1 comprimat Darunavir Krka 800 mg) în asociere cu 100 miligrame ritonavir o dată pe zi.

SAU

- 600 miligrame Darunavir Krka (1 comprimat Darunavir Krka 600 mg) asociate cu ritonavir 100 miligrame de două ori pe zi.

Vă rugăm discutați cu medicul ce doză este potrivită pentru dumneavoastră.

Doza pentru copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, cântărind peste 40 de kilograme și care nu au fost tratați anterior cu medicamente antiretrovirale (medicul copilului dumneavoastră va determina aceasta)

- Doza recomandată de Darunavir Krka este de 800 de miligrame (2 comprimate Darunavir Krka 400 mg sau 1 comprimat Darunavir Krka 800 mg) împreună cu 100 miligrame ritonavir o dată pe zi.

Doza pentru copii cu vârsta de 3 ani și peste, cântărind peste 40 de kilograme și care au fost tratați anterior cu medicamente antiretrovirale (medicul copilului dumneavoastră va determina aceasta)

Doza recomandată este de:

- 800 miligrame Darunavir Krka (2 comprimate Darunavir Krka 400 mg sau 1 comprimat Darunavir Krka 800 mg) împreună cu 100 miligrame ritonavir o dată pe zi.

SAU

- 600 miligrame Darunavir Krka (1 comprimat Darunavir Krka 600 mg) asociate cu ritonavir 100 miligrame de două ori pe zi.

Vă rugăm discutați cu medicul ce doză este potrivită pentru dumneavoastră.

Instrucțiuni pentru copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cântărind peste 40 de kilograme

- Luați 800 miligrame Darunavir Krka (2 comprimate Darunavir Krka 400 mg sau 1 comprimat Darunavir Krka 800 mg) în același timp, o dată pe zi, în fiecare zi.
- Luați întotdeauna Darunavir Krka cu 100 miligrame de ritonavir.
- Luați Darunavir Krka cu alimente.
- Înghițiți comprimatele cu lichide, cum este apa sau laptele.
- Luați medicamentele anti-HIV utilizate concomitent cu Darunavir Krka și ritonavir așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Darunavir Krka decât trebuie

Contactați imediat medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă uitați să luați Darunavir Krka

Dacă remarcați eroarea **în decurs de 12 ore**, trebuie să luați imediat comprimatul. Luați întotdeauna medicamentul cu ritonavir și alimente. Dacă remarcați greșeala **după 12 ore**, atunci săriți administrarea și luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Nu întrerupeți utilizarea Darunavir Krka fără să discutați mai întâi cu medicul

Medicamentele anti-HIV vă pot face să vă simțiți mai bine. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați Darunavir Krka. Discutați mai întâi cu medicul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmaticice și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmaticice, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apare oricare din următoarele reacții adverse.

S-au raportat probleme la nivelul ficatului care pot fi, ocazional, grave. Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze analize de sânge înainte de a începe tratamentul cu Darunavir Krka. Dacă aveți infecție cronică cu virusul hepatitic B sau C, medicul dumneavoastră trebuie să efectueze mai des analizele de sânge deoarece aveți mai multe șanse de apariție a problemelor de ficat. Discutați cu medicul dumneavoastră care sunt semnele și simptomele problemelor la nivelul ficatului. Acestea pot include îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, urină închisă la culoare (de culoarea ceaiului), scaune (materii fecale) de culoare deschisă, greață, vărsături, pierdere a poftei de mâncare sau durere, sau durere și disconfort în partea dreaptă, sub coaste.

Erupție trecătoare pe piele (care apare mai frecvent în cazul utilizării concomitent cu raltegravir), mâncărimi. Erupția trecătoare pe piele este adesea de la ușoară la moderată. O erupție trecătoare pe piele poate fi și un simptom al unei condiții grave care apare rar. De aceea este important să discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care apare o erupție trecătoare pe piele. Medicul dumneavoastră vă va spune cum trebuie să vă tratați simptomele sau dacă trebuie să opriți administrarea tratamentului cu Darunavir Krka.

Alte reacții adverse severe au fost diabetul zaharat (frecvente) și inflamația pancreasului (mai puțin frecvente).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- vărsături, greață, durere abdominală sau distensie, dispepsie, flatulență
- dureri de cap, oboseală, amețeli, somnolență, amorțeli, furnicături sau dureri în mâini sau picioare, pierderea puterii, dificultate de a adormi.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- durere de piept, modificări ale electrocardiograamei, bătăi rapide ale inimii
- sensibilitate scăzută sau anormală a pielii, înțepături, perturbări ale atenției, pierderi de memorie, probleme de echilibru
- respirație dificilă, tuse, sângerări nazale, iritația gâtului
- inflamația stomacului sau gurii, arsuri în capul pieptului, eructații, gură uscată, disconfort abdominal, constipație
- insuficiență renală, pietre la rinichi, dificultăți la eliminarea urinei, eliminare frecventă sau excesivă de urină, uneori în cursul nopții
- urticarie, umflarea gravă a pielii și a altor țesuturi (cel mai adesea a buzelor și ochilor), eczemă, transpirație excesivă, transpirații nocturne, căderea părului, acnee, descuamarea pielii, colorarea unghiilor
- dureri musculare, crampe sau slăbiciune musculară, dureri în extremități, osteoporoză
- încetinirea funcției glandei tiroide. Aceasta se poate observa în testele de sânge.
- tensiune arterială crescută, înroșire a feței
- ochi roșii sau uscați
- febră, edemul membrelor inferioare din cauza lichidelor, stare generală de rău, iritabilitate, durere
- simptome ale infecției, herpes simplex
- disfuncții erectile, mărirea sânilor

- tulburări ale somnului, somnolență, depresie, anxietate, coșmaruri, scăderea dorinței sexuale.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- o reacție denumită DRESS [erupție severă pe piele, care poate fi însoțită de febră, oboseală, umflare a feței sau a ganglionilor limfatici, creștere a numărului eozinofilelor (un tip de globule albe din sânge), efecte la nivelul ficatului, rinichilor sau plămânilor]
- infarct miocardic, bătăi lente ale inimii, palpitații
- tulburări de vedere
- frisoane, senzații neobișnuite
- senzație de confuzie sau dezorientare, dispoziție alterată, neliniște
- leșin, crize epileptice, modificări ale gustului sau pierderea gustului
- ulcerații la nivelul gurii, vărsături cu sânge, inflamația buzelor, buze uscate, limbă încărcată
- secreții nazale
- leziuni pe piele, piele uscată
- rigiditate musculară sau a articulațiilor, dureri articulare cu sau fără inflamație
- modificări ale unor valori ale celulelor din sânge sau biochimiei sângelui. Acestea pot fi decelate în analizele de sânge și/sau de urină. Medicul curant vă va explica aceste modificări. De exemplu: număr crescut al anumitor tipuri de globule albe din sânge.

Unele reacții adverse sunt caracteristice pentru medicamentele anti-HIV din aceeași familie cu Darunavir Krka. Acestea sunt:

- dureri ale mușchilor, tonus scăzut sau slăbiciune. Rareori, aceste tulburări musculare au fost grave.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Darunavir Krka

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.
Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Darunavir Krka

- Substanța activă este darunavir.
Darunavir Krka 400 mg: fiecare comprimat conține darunavir 400 mg.
Darunavir Krka 800 mg: fiecare comprimat conține darunavir 800 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crosprovidonă, hidroxipropilceluloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, celuloză microcristalină silicificată (celuloză microcristalină; dioxid de siliciu coloidal anhidru) și stearat de magneziu în nucleul comprimatului și alcool polivinilic, macrogol, dioxid de titan (E171), talc, oxid galben de fer (E172) – numai pentru *Darunavir Krka 400 mg* și oxid roșu de fer (E172) în filmul comprimatului.

Cum arată Darunavir Krka și conținutul ambalajului

Darunavir Krka 400 mg

Comprimare filmate de culoare galben-brun, ovale, biconvexe, marcate cu S1 pe una dintre fețe.
Dimensiuni: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg

Comprimare filmate de culoare brun-roșcat, ovale, biconvexe, marcate cu S3 pe una dintre fețe
Dimensiuni: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka 400 mg

Este disponibil în cutie cu flacon a 30 comprimate filmate (1 flacon a 30 comprimate filmate), 60 comprimate filmate (2 flacoane a 30 comprimate filmate), 90 comprimate filmate (3 flacoane a 30 comprimate filmate) și 180 comprimate filmate (6 flacoane a 30 comprimate filmate)

Darunavir Krka 800 mg

Este disponibil în cutie cu flacon a 30 comprimate filmate (1 flacon a 30 comprimate filmate) și 90 comprimate filmate (3 flacoane a 30 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricanții

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 210 6256177

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

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

Hrvatska

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

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 751 1888

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru utilizator

Darunavir Krka 600 mg comprimate filmate darunavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Darunavir Krka și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Darunavir Krka
3. Cum să luați Darunavir Krka
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Darunavir Krka
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Darunavir Krka și pentru ce se utilizează

Ce este Darunavir Krka?

Darunavir Krka conține substanța activă darunavir. Darunavir Krka este un medicament antiretroviral utilizat în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de protează. Darunavir Krka acționează prin reducerea cantității de HIV în corpul dumneavoastră. Acest lucru va ameliora acțiunea sistemului imunitar și va reduce riscul de apariție a bolilor legate de infecția cu HIV.

Pentru ce se utilizează?

Darunavir Krka este utilizată pentru tratamentul adulților și copiilor cu vârsta de cel puțin 3 ani, care cântăresc cel puțin 15 kg, sunt infectați cu HIV și care au utilizat deja alte medicamente antiretrovirale.

Darunavir Krka trebuie luată în asociere cu o doză mică de ritonavir și alte medicamente anti-HIV. Medicul va discuta cu dumneavoastră ce asociere de medicamente este cea mai bună pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Darunavir Krka

Nu luați Darunavir Krka

- dacă sunteți **alergic** la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- dacă aveți **probleme grave cu ficatul**. Întrebați medicul dacă sunteți nesigur de severitatea bolii hepatice de care suferiți. Pot fi necesare unele teste suplimentare.

Nu asociați Darunavir Krka cu niciunul dintre următoarele medicamente

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, întrebați medicul despre schimbarea cu alt medicament.

| Medicament | Pentru ce se utilizează |
|------------|----------------------------------|
| Avanafil | Tratamentul disfuncției erectile |

| | |
|--|--|
| <i>Astemizol sau terfenadină</i> | Tratamentul simptomelor alergiei |
| <i>Triazolam și midazolam oral</i> (luat prin înghițire) | Să vă ajute să dormiți și/sau să îndepărteze anxietatea |
| <i>Cisapridă</i> | Tratamentul unor boli de stomac |
| <i>Colchicină</i> (dacă aveți probleme cu rinichii și/sau ficatul) | Tratamentul gutei sau al febrei mediteraneene familiale |
| <i>Lurasidonă, pimozidă, quetiapină sau sertindol</i> | Tratamentul bolilor psihice |
| <i>Alcaloizi din ergot</i> cum sunt <i>ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina și metilergonovina</i> | Tratamentul durerilor de cap de tip migrenă |
| <i>Amiodaronă, bepridil, dronedaronă, ivabradină, chinidină, ranolazină</i> | Tratamentul unor boli de inimă, de exemplu bătăi anormale ale inimii |
| <i>Lovastatină, simvastatină și lomitapidă</i> | Scăderea valorilor colesterolului |
| <i>Rifampicină</i> | Tratamentul anumitor infecții, de exemplu tuberculoza |
| Asocierea <i>lopinavir/ritonavir</i> | Acest medicament anti-HIV aparține aceleiași clase ca și Darunavir Krka |
| <i>Elbasvir/grazoprevir</i> | Tratamentul infecției cu virusul hepatitei C |
| <i>Alfuzosin</i> | Tratamentul hipertrofiei de prostată |
| <i>Sildenafil</i> | Tratamentul tensiunii arteriale mari de la nivelul circulației pulmonare |
| <i>Dabigatran, ticagrelor</i> | Pentru a ajuta la oprirea agregării trombocitare în tratamentul pacienților cu antecedente de atac de cord |
| <i>Naloxegol</i> | Tratament pentru constipația indusă de opioide |
| <i>Dapoxetină</i> | Tratament pentru ejacularea precoce |
| <i>Domperidonă</i> | Tratament pentru greață și vărsături |

Nu luați Darunavir Krka împreună cu produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Darunavir Krka, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Darunavir Krka nu vindecă infecția cu HIV. Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

Persoanele care iau Darunavir Krka încă pot dezvolta infecții sau alte boli asociate cu infecția cu HIV. Trebuie să păstrați un contact regulat cu medicul.

Persoanele care iau Darunavir Krka pot dezvolta o erupție trecătoare pe piele. Rar o erupție poate deveni severă sau poate să vă pună viața în pericol. Vă rugăm să îl contactați pe medicul dumneavoastră oricând vă apare o erupție pe piele.

Erupția trecătoare pe piele (în general ușoară sau moderată) poate apărea mai frecvent la pacienții care iau Darunavir Krka și raltegravir (pentru infecția HIV), decât la pacienții care iau fiecare medicament separat.

Informați medicul despre situația dumneavoastră ÎNAINTE și ÎN TIMPUL tratamentului

Asigurați-vă că verificați următoarele puncte și informați medicul dacă oricare dintre acestea se aplică în cazul dumneavoastră.

- Informați medicul dacă ați avut mai înainte **probleme cu ficatul**, inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C. Medicul poate evalua cât de gravă este boala hepatică înainte de a decide dacă puteți lua Darunavir Krka.

- Informați medicul dacă aveți **diabet zaharat**. Darunavir Krka poate mări valorile zahărului din sânge.
- Informați imediat medicul dacă înregistrați orice **simptome de infecție** (de exemplu noduli limfatici măriți și febră). La unii pacienți cu infecție HIV avansată și istoric de infecții oportuniste, pot apărea, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV, semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare. Se crede că aceste simptome sunt datorate unei îmbunătățiri a răspunsului imun al organismului, permițând corpului să lupte contra infecțiilor care ar fi putut fi prezente, dar fără nici un fel de simptome evidente.
- În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.
- Informați medicul dacă aveți **hemofilie**. Darunavir Krka poate mări riscul de sângerare.
- Informați medicul dacă sunteți **alergic la sulfonamide** (de exemplu, folosite în tratamentul unor infecții).
- Informați medicul dacă remarcați orice **probleme osteomusculare**. La unii pacienți care primesc tratament antiretroviral se poate dezvolta o boală osoasă numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos cauzată de pierderea aportului de sânge la os). Unii din multiplii factori de risc pentru dezvoltarea acestei boli pot fi, printre alții, durata terapiei antiretrovirale combinate, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele mare de masă corporală. Semne de osteonecroză sunt: rigiditatea articulațiilor, dureri (în special ale șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă remarcați oricare dintre aceste simptome vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

Vârșnici

Darunavir Krka a fost utilizată numai la un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Dacă aparțineți acestui grup de vârstă, vă rugăm să discutați cu medicul dacă puteți utiliza Darunavir Krka.

Copii

Darunavir Krka nu se utilizează la copiii cu vârsta sub 3 ani sau care cântăresc mai puțin de 15 kg.

Darunavir Krka împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Există unele medicamente pe care **nu trebuie să le asociați** cu Darunavir Krka. Acestea sunt menționate mai sus, sub titlul "*Nu asociați Darunavir Krka cu niciunul dintre următoarele medicamente:*"

În cele mai multe cazuri, Darunavir Krka poate fi asociată cu medicamente anti-HIV care aparțin altor clase [de exemplu, INRT (inhibitorii nucleozidici ai revers transcriptazei), INNRT (inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei), antagoniști CCR5 și IF (inhibitorii fuziunii)]. Darunavir Krka, cu ritonavir, nu a fost testată în asociere cu toți IP (inhibitori de protează) și nu trebuie să fie utilizată cu alți IP HIV. De aceea, informați întotdeauna medicul dacă luați alte medicamente anti-HIV și urmați cu atenție instrucțiunile medicului despre care medicamente pot fi luate împreună.

Efectele Darunavir Krka pot fi reduse dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Informați medicul dacă luați:

- *Fenobarbital, fenitoină* (pentru prevenirea crizelor comițiale)
- *Dexametazonă* (corticosteroid)
- *Efavirenz* (pentru tratamentul infecției cu HIV)
- *Rifapentină, rifabutin* (medicamente pentru tratamentul unor infecții, precum tuberculoza)
- *Saquinavir* (pentru tratamentul infecției cu HIV).

Efectele altor medicamente pot fi influențate dacă luați Darunavir Krka. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- *Amlodipină, diltiazem, disopiramidă, carvedilol, felodipină, flecainidă, lidocaină, metoprolol, mexiletină, nifedipină, nicardipină, propafenonă, timolol, verapamil* (pentru boli de inimă) pentru

- că efectul terapeutic sau reacțiile adverse ale acestor medicamente pot fi crescute.
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarină* (utilizat pentru a reduce coagularea sângelui) pentru că efectul terapeutic sau reacțiile adverse pot fi modificate; poate fi necesar ca medicul să controleze funcția de coagulare a sângelui dumneavoastră.
 - Contraceptive hormonale pe bază de estrogen și terapie de substituție hormonală. Darunavir Krka le poate reduce eficacitatea. Când le utilizați pentru contracepție, sunt recomandate metode alternative de contracepție nehormonale.
 - *Etinilestradiol/drospirenonă*. Darunavir poate crește riscul de hiperpotasemie cauzată de drospirenonă.
 - *Atorvastatină, pravastatină, rosuvastatină* (pentru scăderea valorilor colesterolului). Riscul de leziuni la nivel muscular poate fi crescut. Medicul dumneavoastră va evalua ce regim de scădere a colesterolului este cel mai bun pentru situația dumneavoastră.
 - *Claritromicină* (antibiotic)
 - *Ciclosporină, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (pentru slăbirea sistemului imunitar), pentru că efectul terapeutic sau reacțiile adverse ale acestor medicamente pot fi crescute. Medicul dumneavoastră poate dori să efectueze unele testări suplimentare.
 - *Corticosteroizi, inclusiv betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolonă*. Aceste medicamente sunt folosite pentru tratamentul alergiilor, astmului bronșic, bolilor inflamatorii intestinale, afecțiunilor inflamatorii oculare, articulare și musculare și altor afecțiuni inflamatorii. Dacă nu pot fi folosite tratamente alternative, utilizarea acestora trebuie să se efectueze după un examen medical și sub stricta supraveghere a medicului dumneavoastră, pentru depistarea reacțiilor adverse la corticosteroizi.
 - *Buprenorfină/naloxonă* (medicamente pentru tratamentul dependenței de opioizi)
 - *Salmeterol* (medicament pentru tratamentul astmului bronșic)
 - *Artemeter/lumefantrină* (un medicament combinat pentru tratamentul malariei)
 - *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastină, vincristină* (pentru tratamentul cancerului)
 - *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (pentru disfuncția erectilă sau pentru tratamentul unei boli de inimă și plămâni numită hipertensiune arterială pulmonară).
 - *Glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir* (pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C).
 - *Fentanil, oxycodonă, tramadol* (pentru tratarea durerii).
 - *Fesoterodină, solifenacină* (pentru tratamentul tulburărilor urologice).

Dozajul altor medicamente s-ar putea modifica, pentru că efectul terapeutic, al lor sau al Darunavir Krka, sau reacțiile lor adverse pot fi influențate când sunt administrate în asociere.

Informați medicul dacă luați:

- *Alfentanil* (calmant injectabil puternic și cu acțiune rapidă care este utilizat în intervențiile chirurgicale)
- *Digoxină* (pentru tratamentul unor boli de inimă)
- *Claritromicină* (antibiotic)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (pentru tratamentul infecțiilor fungice) Voriconazolul trebuie luat numai după evaluare medicală
- *Rifabutină* (contra infecțiilor bacteriene)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (pentru disfuncția erectilă sau pentru tensiunea arterială mare de la nivelul circulației pulmonare)
- *Amitriptilină, desipramină, imipramină, nortriptilină, paroxetină, sertralină, trazodonă* (pentru tratamentul depresiei și anxietății)
- *Maraviroc* (pentru tratamentul infecției cu HIV)
- *Metadonă* (pentru tratamentul dependenței de opioide)
- *Carbamazepină, clonazepam* (pentru prevenirea crizelor convulsive sau pentru a trata unele tipuri de durere de origine nervoasă)
- *Colchicină* (pentru tratamentul gutei sau al febrei mediteraneene familiale)
- *Bosentan* (pentru tratamentul tensiunii arteriale mari de la nivelul circulației pulmonare).
- *Buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam când este utilizat ca injecție, zoldipem* (medicament sedativ)
- *Perfenazină, risperidonă, tioridazină* (pentru tratamentul afecțiunilor psihice).

Aceasta **nu** este o listă completă de medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră despre **toate**

medicamentele pe care le luați.

Darunavir Krka împreună cu alimente și băuturi

Vezi punctul 3 "Cum să luați Darunavir Krka".

Sarcina și alăptarea

Informați imediat medicul dacă sunteți gravidă, plănuiți să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Femeile gravide sau care alăptează nu trebuie să ia Darunavir Krka cu ritonavir, cu excepția unei indicații specifice a medicului.

Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze copilul, atât din cauza posibilității ca sugarul să fie infectat cu HIV prin laptele de mamă, cât și din cauza efectelor necunoscute ale medicamentului asupra sugarului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu folosiți utilaje și nu conduceți vehicule dacă vă simțiți amețit după ce ați luat Darunavir Krka.

3. Cum să luați Darunavir Krka

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu întrerupeți administrarea Darunavir Krka și ritonavir fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

După ce a început tratamentul, doza sau forma de dozare nu trebuie modificată sau terapia nu trebuie întreruptă fără recomandarea medicului.

Comprimatele filmate de Darunavir Krka 600 mg nu trebuie mestecate sau zdrobite. Această concentrație nu este adecvată pentru doze mai mici de 600 mg. Nu este posibil să se administreze toate dozele necesare pentru cu această concentrație. Sunt disponibile alte concentrații și forme farmaceutice darunavirului.

Doze pentru adulți care nu au luat înainte medicamente antiretrovirale (medicul dumneavoastră va stabili aceasta)

Aveți nevoie de o doză diferită de Darunavir Krka, care nu poate fi administrată utilizând concentrația de 600 mg. Sunt disponibile alte concentrații de Darunavir Krka.

Doza pentru adulți care au luat înainte medicamente antiretrovirale (medicul dumneavoastră va determina aceasta)

Doza este fie:

- 600 miligrame Darunavir Krka (1 comprimat de Darunavir Krka 600 mg) asociat cu ritonavir 100 miligrame de două ori pe zi,

SAU

- 800 miligrame Darunavir Krka (2 comprimate Darunavir Krka 400 miligrame sau 1 comprimat Darunavir Krka 800 miligrame) în asociere cu 100 miligrame ritonavir o dată pe zi. Darunavir Krka 400 mg și Darunavir Krka 800 mg comprimate filmate sunt destinate asigurării dozei de 800 miligrame, administrată o dată pe zi.

Vă rugăm discutați cu medicul care este doza potrivită pentru dumneavoastră.

Instrucțiuni pentru adulți

- Luați întotdeauna Darunavir Krka cu ritonavir. Darunavir Krka nu poate acționa adecvat fără ritonavir.
- Dimineța, luați un comprimat de 600 miligrame Darunavir Krka împreună cu 100 miligrame ritonavir.
- Seara, luați un comprimat de 600 miligrame Darunavir Krka împreună cu 100 miligrame ritonavir.
- Luați Darunavir Krka cu alimente. Darunavir Krka nu poate acționa adecvat fără alimente. Felul

- alimentelor nu este important.
- Înghițiți comprimatele cu băuturi cum sunt apă sau lapte.

Doza pentru copii și adolescenții cu vârsta de 3 ani și peste, cântărind cel puțin 15 kilograme care nu au fost tratați anterior cu medicamente antiretrovirale (medicul copilului dumneavoastră va determina aceasta)

Medicul va stabili doza corectă ce se va administra o dată pe zi în funcție de greutatea copilului (vezi tabelul de mai jos). Această doză nu trebuie să depășească doza recomandată pentru adulți, care este de 800 miligrame Darunavir Krka împreună cu 100 miligrame ritonavir o dată pe zi.

Medicul vă va informa care este doza de Darunavir Krka comprimate și de ritonavir (capsule, comprimate sau soluție) pe care trebuie să o ia copilul.

| Greutatea | O doză de Darunavir Krka este | O doză de ritonavir ^a este |
|--------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| între 15 și 30 kilograme | 600 miligrame | 100 miligrame |
| între 30 și 40 kilograme | 675 miligrame | 100 miligrame |
| peste 40 kilograme | 800 miligrame | 100 miligrame |

^aritonavir soluție orală: 80 miligrame per mililitru

Doze pentru copii cu vârsta de cel puțin 3 ani, cântărind cel puțin 15 kilograme care au fost tratați anterior cu medicamente antiretrovirale (medicul copilului dumneavoastră va determina aceasta)

Medicul va determina doza corectă pe baza greutății copilului (vezi tabelul de mai jos). Medicul va stabili dacă pentru copil este indicată administrarea dozei o dată pe zi sau de două ori pe zi. Această doză nu trebuie să depășească doza recomandată pentru adulți, care este de 600 mg Darunavir Krka împreună cu 100 mg ritonavir de două ori pe zi sau 800 miligrame Darunavir Krka împreună cu 100 miligrame ritonavir o dată pe zi. Medicul vă va informa care este doza de Darunavir Krka comprimate și de ritonavir (capsule, comprimate sau soluție) pe care copilul trebuie să o ia.

Comprimate cu concentrații mai mici sunt disponibile pentru a construi regimul de dozaj potrivit.

Medicul dumneavoastră va stabili dacă pentru copilul dumneavoastră este adecvată Darunavir Krka comprimate.

Administrarea dozei de două ori pe zi

| Greutatea: | O doză este: |
|--------------------------|--|
| între 15 și 30 kilograme | 375 miligrame Darunavir Krka + 50 miligrame ritonavir de două ori pe zi |
| între 30 și 40 kilograme | 450 miligrame Darunavir Krka + 60 miligrame ritonavir de două ori pe zi |
| Peste 40 kilograme* | 600 miligrame Darunavir Krka + 100 miligrame ritonavir de două ori pe zi |

* Pentru copiii cu vârsta de 12 ani sau peste și cântărind cel puțin 40 de kilograme, medicul copilului dumneavoastră va determina dacă se poate utiliza doza de Darunavir Krka 800 miligrame o dată pe zi. Aceasta nu poate fi administrată prin intermediul acestor comprimate de 600 miligrame. Sunt disponibile alte concentrații de Darunavir Krka.

Administrarea dozei o dată pe zi

| Greutatea | O doză de Darunavir este | O doză de ritonavir ^a este |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| între 15 și 30 kilograme | 600 miligrame | 100 miligrame |
| între 30 și 40 kilograme | 675 miligrame | 100 miligrame |
| peste 40 kilograme | 800 miligrame | 100 miligrame |

^aritonavir soluție orală: 80 miligrame per mililitru.

Instrucțiuni pentru copii

- Copilul trebuie să ia întotdeauna Darunavir Krka împreună cu ritonavir. Darunavir Krka nu poate acționa adecvat fără ritonavir.
- Copilul trebuie să ia dozele adecvate de Darunavir Krka și ritonavir de două ori pe zi sau o dată pe zi. Dacă i se prescrie Darunavir Krka de două ori pe zi, copilul trebuie să ia o doză dimineața, o doză seara. Medicul copilului dumneavoastră va stabili regimul de dozaj cel mai potrivit copilului dumneavoastră.
- Copilul trebuie să ia Darunavir Krka cu alimente. Darunavir Krka nu poate acționa adecvat fără alimente. Felul alimentelor nu are importanță.
- Copilul trebuie să înghită comprimatele cu lichide, de exemplu apă sau lapte.

Dacă luați mai mult Darunavir Krka decât trebuie

Contactați imediat medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă uitați să luați Darunavir Krka

Dacă remarcați eroarea **în decurs de 6 ore**, trebuie să luați imediat doza omisă. Luați întotdeauna medicamentul cu ritonavir și alimente. Dacă remarcați greșeala **după 6 ore**, atunci săriți administrarea și luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Nu întrerupeți utilizarea Darunavir Krka fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră

Medicamentele anti-HIV vă pot face să vă simțiți mai bine. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați Darunavir Krka. Discutați mai întâi cu medicul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apare oricare din următoarele reacții adverse.

S-au raportat probleme la nivelul ficatului care pot fi, ocazional, grave. Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze analize de sânge înainte de a începe tratamentul cu Darunavir Krka. Dacă aveți infecție cronică cu virusul hepatitic B sau C, medicul dumneavoastră trebuie să efectueze mai des analizele de sânge deoarece aveți mai multe șanse de apariție a problemelor de ficat. Discutați cu medicul dumneavoastră care sunt semnele și simptomele problemelor la nivelul ficatului. Acestea pot include îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, urină închisă la culoare (de culoarea ceaiului), scaune (materii fecale) de culoare deschisă, greață, vărsături, pierdere a poftei de mâncare sau durere, sau durere și disconfort în partea dreaptă, sub coaste.

Erupecie trecătoare pe piele (care apare mai frecvent în cazul utilizării concomitent cu raltegravir), mâncărimi. Erupecia trecătoare pe piele este adesea de la ușoară la moderată. O erupție trecătoare pe piele poate fi și un simptom al unei condiții grave care apare rar. De aceea este important să discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care apare o erupție trecătoare pe piele. Medicul dumneavoastră vă va spune cum trebuie să vă tratați simptomele sau dacă trebuie să opriți administrarea tratamentului cu Darunavir Krka.

Alte reacții adverse severe au fost diabetul zaharat (frecvente) și inflamația pancreasului (mai puțin frecvente).

Reacții adverse foarte frecvente pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- vărsături, greață, durere abdominală sau distensie, dispepsie, flatulență
- dureri de cap, oboseală, amețeli, somnolență, amorteți, furnicături sau dureri în mâini sau picioare, pierderea puterii, dificultate de a adormi.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- durere de piept, modificări ale electrocardiograamei, bătăi rapide ale inimii
- sensibilitate scăzută sau anormală a pielii, înțepături, perturbări ale atenției, pierderi de memorie, probleme de echilibru

- respirație dificilă, tuse, sângerări nazale, iritația gâtului
- inflamația stomacului sau gurii, arsuri în capul pieptului, eructații, gură uscată, disconfort abdominal, constipație
- insuficiență renală, pietre la rinichi, dificultăți la eliminarea urinei, eliminare frecventă sau excesivă de urină, uneori în cursul nopții
- urticarie, umflarea gravă a pielii și a altor țesuturi (cel mai adesea a buzelor sau ochilor), eczemă, transpirație excesivă, transpirații nocturne, căderea părului, acnee, descuamarea pielii, colorarea unghiilor
- dureri musculare, crampe sau slăbiciune musculară, dureri în extremități, osteoporoză
- încetinirea funcției glandei tiroide. Aceasta se poate observa în testele de sânge.
- tensiune arterială crescută, înroșire a feței
- ochi roșii sau uscați
- febră, edemul membrelor inferioare din cauza lichidelor, stare generală de rău, iritabilitate, durere
- simptome ale infecției, herpes simplex
- disfuncții erectile, mărirea sânilor
- tulburări ale somnului, somnolență, depresie, anxietate, coșmaruri, scăderea dorinței sexuale.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- o reacție denumită DRESS [erupție severă pe piele, care poate fi însoțită de febră, oboseală, umflare a feței sau a ganglionilor limfatici, creștere a numărului eozinofilelor (un tip de globule albe din sânge), efecte la nivelul ficatului, rinichilor sau plămânilor]
- infarct miocardic, bătăi lente ale inimii, palpitații
- tulburări de vedere
- frisoane, senzații neobișnuite
- senzație de confuzie sau dezorientare, dispoziție alterată, neliniște
- leșin, crize epileptice, modificări ale gustului sau pierderea gustului
- ulcerații la nivelul gurii, vărsături cu sânge, inflamația buzelor, buze uscate, limbă încărcată
- secreții nazale
- leziuni pe piele, piele uscată
- rigiditate musculară sau a articulațiilor, dureri articulare cu sau fără inflamație
- modificări ale unor valori ale celulelor din sânge sau biochimiei sângelui. Acestea pot fi decelate în analizele de sânge și/sau de urină. Medicul curant vă va explica aceste modificări. De exemplu: număr crescut al anumitor tipuri de globule albe din sânge.

Unele reacții adverse sunt caracteristice pentru medicamentele anti-HIV din aceeași familie cu Darunavir Krka. Acestea sunt:

- dureri musculare, tonus scăzut sau slăbiciune. Rareori, aceste tulburări musculare au fost grave.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Darunavir Krka

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.
Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să

aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Darunavir Krka

- Substanța activă este darunavir. Fiecare comprimat conține darunavir 600 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, hidroxipropilceluloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, celuloză microcristalină silicificată (celuloză microcristalină; dioxid de siliciu coloidal anhidru) și stearat de magneziu în nucleul comprimatului și alcool polivinilic, macrogol, dioxid de titan (E171), talc (E553b), oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172) în filmul comprimatului.

Cum arată Darunavir Krka și conținutul ambalajului

Comprimate filmate de culoare brun-portocaliu, ovale, biconvexe, marcate cu S2 pe una dintre fețe. Dimensiuni: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka este disponibil în cutie cu flacon a 30 comprimate filmate (1 flacon a 30 comprimate filmate), 60 comprimate filmate (2 flacoane a câte 30 comprimate filmate), 90 comprimate filmate (3 flacoane a câte 30 comprimate filmate) și 180 comprimate filmate (6 flacoane a câte 30 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricanții

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: +44 (0)203 751 1888

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>