

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Darunavir Krka 400 mg comprimidos revestidos por película

Darunavir Krka 800 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Darunavir Krka 400 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de darunavir.

Darunavir Krka 800 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Darunavir Krka 400 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, castanho amarelado, oval, biconvexo, com a inscrição “S1” numa das faces: Dimensões do comprimido: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, vermelho acastanhado, oval, biconvexo, com a inscrição “S3” numa das faces: Dimensões do comprimido: 20 x 10 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Darunavir Krka coadministrado com uma dose baixa de ritonavir é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento de doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1).

Darunavir Krka 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser usado para obter regimes de dose adequados para o tratamento da infeção por VIH-1 em adultos e doentes pediátricos com idades a partir dos 3 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg que:

- não tenham recebido terapêutica antirretroviral (TAR) prévia (ver secção 4.2).
- tenham sido previamente submetidos a TAR, que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 $< 100\,000$ cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/L$. Quando se decide iniciar o tratamento com darunavir nos doentes previamente submetidos a TAR, o teste de genotipagem deve orientar a utilização de darunavir (ver secções 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um prestador de cuidados de saúde com experiência no tratamento da infeção pelo VIH. Após o início da terapêutica com darunavir, os doentes devem ser aconselhados a não alterar a dose, a forma de apresentação ou descontinuar o tratamento sem indicação do prestador de

cuidados de saúde.

O perfil de interação do darunavir depende se o ritonavir é utilizado como potenciador farmacocinético. O darunavir pode, portanto, ter diferentes contraindicações e recomendações para medicamentos concomitantes, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Posologia

Darunavir deve ser sempre administrado oralmente com uma dose baixa de ritonavir como potenciador farmacocinético, e em associação com outros medicamentos antirretrovirais. Dever-se-á, consequentemente, consultar o Resumo das Características do Medicamento de ritonavir, conforme apropriado, antes de instituir uma terapêutica com darunavir.

Este medicamento está disponível apenas sob a forma de comprimidos revestidos por película como tal, não é adequado para doentes incapazes de engolir comprimidos inteiros, por exemplo crianças pequenas. Para utilização nestes doentes, deverá ser verificada a disponibilidade de outras formulações mais adequadas contendo darunavir.

Doentes adultos sem TAR prévia

O regime de dose recomendado é de 800 mg, uma vez por dia, administrada com ritonavir 100 mg, uma vez por dia, tomado com alimentos. Darunavir Krka 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia.

Doentes adultos previamente submetidos a TAR

Os regimes de dose recomendados são os seguintes:

- Nos doentes previamente submetidos a TAR, que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100 000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/L$ (ver secção 4.1), pode ser utilizado um regime de dose de 800 mg, uma vez por dia, administrado com ritonavir 100 mg, uma vez por dia e com alimentos. Darunavir Krka 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia.
- Em todos os outros doentes previamente submetidos a TAR ou no caso do teste de genotipagem do VIH-1 não estar disponível, o regime de dose recomendado é 600 mg, duas vezes por dia, tomado com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia e com alimentos. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Krka 600 mg comprimidos.

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

Doentes pediátricos sem TAR prévia (idades entre os 3 e 17 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg):

O regime de dose recomendado é de 800 mg, uma vez por dia, com ritonavir 100 mg, uma vez por dia, e com alimentos.

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR (idades entre os 3 e 17 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg):

Os regimes de dose recomendados são os seguintes:

- Nos doentes previamente submetidos a TAR, sem DRV-MARs* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100 000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/L$ (ver secção 4.1), pode ser utilizada uma dose de 800 mg, uma vez por dia, administrado com ritonavir 100 mg, uma vez por dia e com alimentos. Darunavir Krka 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia. Ainda não foi estabelecida a dose de potenciadores farmacocinéticos a utilizar com darunavir, em crianças com menos de 18 anos de idade.
- Para todos os outros doentes previamente submetidos a TAR ou no caso de o teste de genotipagem do VIH-1 não estar disponível, o regime de dose recomendado consta do Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Krka 600 mg comprimidos.

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

Aconselhamento relativo à omissão de doses

Se uma dose diária de darunavir e/ou ritonavir é omitida durante 12 horas após a hora em que habitualmente é tomado, deve recomendar-se ao doente que tome a dose prescrita de darunavir e ritonavir, com alimentos, assim que for possível. Se é verificado que o doente não tomou a dose habitual passadas mais do que 12 horas sobre a hora recomendada da toma, o doente não deve tomar a dose omissa, e deve prosseguir com o esquema posológico inicial.

Esta recomendação baseia-se na semivida de darunavir na presença de ritonavir e no intervalo de administração recomendado de aproximadamente 24 horas.

Se um doente vomitar dentro de 4 horas após a toma do medicamento, deve ser administrada outra dose de darunavir com ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se um doente vomitar mais de 4 horas após a toma do medicamento, o doente não necessita de tomar outra dose de darunavir com ritonavir até à próxima dose programada.

Populações especiais

Idosos

A informação disponível nesta população é limitada e, portanto, darunavir deve ser utilizado com precaução neste grupo etário (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

O darunavir é metabolizado pelo sistema hepático. Não é necessário efetuar ajuste na posologia em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), no entanto darunavir deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não existem dados de farmacocinética disponíveis em doentes com compromisso hepático grave. O compromisso hepático grave pode provocar um aumento da exposição ao darunavir e um agravamento do seu perfil de segurança. Assim, darunavir não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário efetuar ajustes posológicos para darunavir/ritonavir em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Darunavir Krka não deve ser utilizado em crianças

- com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança (ver secções 4.4 e 5.3), ou
- com peso corporal inferior a 15 kg, visto que a dose para esta população não foi estabelecida com base num número suficiente de doentes (ver secção 5.1).

Para recomendações de dose em crianças, ver o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Krka 600 mg comprimidos.

Gravidez e pós-parto

Não é necessário ajuste de dose de darunavir/ritonavir durante a gravidez e pós-parto.

Darunavir/ritonavir deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial (ver secções 4.4, 4.6 e 5.2).

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir (ver secções 4.4 e 5.2). Portanto, a terapêutica com darunavir/cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com darunavir/cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.4 e 4.6). Darunavir/ritonavir pode ser considerado como alternativa.

Modo de administração

Os doentes devem ser instruídos a tomar darunavir com uma dose baixa de ritonavir até 30 minutos após terem terminado a refeição. O tipo de alimentos não afeta a exposição a darunavir (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

Tratamento concomitante com qualquer um dos seguintes medicamentos devido à redução prevista das concentrações plasmáticas de darunavir, ritonavir e cobicistate e, à potencial perda de efeito terapêutico (ver secções 4.4 e 4.5).

Aplicável ao darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate:

- O medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.5).
- Os fortes indutores do CYP3A, a rifampicina e preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*). É expectável que a administração concomitante reduza as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir e cobicistate, o que poderia levar à perda de efeito terapêutico e ao possível desenvolvimento de resistência (ver secções 4.4 e 4.5).

Aplicável ao darunavir potenciado com cobicistate, e não potenciado com ritonavir:

- O darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível para a indução do CYP3A, do que darunavir potenciado com ritonavir. O uso concomitante com indutores fortes do CYP3A é contraindicado, uma vez que estes podem reduzir a exposição a cobicistate e a darunavir levando à perda de efeito terapêutico. Os indutores fortes do CYP3A incluem, por exemplo, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (ver secções 4.4 e 4.5)

O darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate inibe a eliminação das substâncias ativas cuja depuração está altamente dependente do CYP3A, resultando num aumento da exposição ao medicamento coadministrado. Portanto, o tratamento concomitante com esses medicamentos, para os quais as elevadas concentrações plasmáticas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais, está contraindicado (aplica-se a darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate). Estas substâncias ativas incluem por exemplo:

- alfuzosina
- amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- colquicina, quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal (ver secção 4.5)
- alcaloides da ergotamina (nomeadamente, di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprida
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindol (ver secção 4.5)
- triazolam, midazolam administrado por via oral (para midazolam administrado por via parentérica, ver precaução na secção 4.5)
- sildenafil - quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil
- sinvastatina, lovastatina e lomitapida (ver secção 4.5)
- ticagrelor (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aconselha-se a avaliação regular da resposta virológica. No caso de falta ou perda da resposta

virológica, devem ser realizados testes de resistência.

Darunavir deve ser sempre administrado por via oral com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir, como potenciador farmacocinético e em combinação com outros medicamentos antirretrovirais (ver secção 5.2). Antes de iniciar a terapêutica com darunavir, deve consultar o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate ou ritonavir, conforme apropriado.

O aumento da dose de ritonavir em relação ao que é recomendado na secção 4.2, não afetou significativamente as concentrações de darunavir. Não é recomendada a alteração da dose de cobicistate ou ritonavir.

Darunavir liga-se predominantemente à α 1-glicoproteína ácida. Esta ligação à proteína é dependente da concentração e indicativa da saturação da ligação. Portanto, o deslocamento da proteína de medicamentos altamente ligados à α 1-glicoproteína ácida não pode ser excluído (ver secção 4.5).

Doentes previamente tratados com TAR – dose única diária

Darunavir Krka utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, utilizado em doentes previamente tratados com TAR não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN VIH-1 $\geq 100\ 000$ cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células $\times 10^6/L$ (ver secção 4.2). Associações com regimes de base otimizados (OBRs) diferentes de ≥ 2 NRTIs não foram estudadas nesta população. Os dados disponíveis para doentes com VIH-1 de outros subtipos que não o B são limitados (ver secção 5.1).

População pediátrica

Não é recomendada a utilização de darunavir em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade ou com menos de 15 kg de peso corporal (ver secções 4.2 e 5.3).

Gravidez

Darunavir/ritonavir deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Aconselha-se precaução em mulheres grávidas com tratamento concomitante que possa diminuir ainda mais a exposição a darunavir (ver secção 4.5 e 5.2).

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia durante o segundo e terceiro trimestres demonstrou resultar numa baixa exposição a darunavir com uma redução de aproximadamente 90% dos níveis de C_{min} (ver secção 5.2). Os níveis de cobicistate diminuem e podem não fornecer uma potenciação suficiente. A redução substancial da exposição a darunavir pode resultar numa falha virológica e num risco aumentado de transmissão da infeção por VIH da mãe para o filho. Portanto, a terapêutica com darunavir/cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com darunavir/cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.6). Darunavir administrado com baixas doses de ritonavir pode ser considerado como alternativa.

Idosos

Dada a informação limitada disponível sobre a utilização de darunavir em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, recomenda-se precaução na administração de darunavir em doentes idosos, considerando a maior frequência de casos de redução da função hepática e de doenças e outras terapêuticas concomitantes (ver secções 4.2 e 5.2).

Reações cutâneas graves

Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3063), têm sido notificadas reações cutâneas graves, que podem ser acompanhadas de febre e/ou elevação das transaminases, em 0,4% dos doentes. Têm sido notificados casos raros (< 0,1%) de DRESS (Erupção Cutânea com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos) e de síndrome de Steven-Johnson e, durante a experiência pós-comercialização, casos de necrose epidérmica tóxica e pustulose exantematosa aguda generalizada. Darunavir deve ser imediatamente interrompido se desenvolverem sinais ou sintomas de reações cutâneas graves. Estes podem incluir mas não estão limitados a erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou das articulações, vesículas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e/ou eosinofilia.

Em doentes já previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea ocorreu mais frequentemente em doentes tratados com regimes contendo darunavir/ritonavir + raltegravir comparativamente aos doentes que foram tratados com darunavir/ritonavir sem raltegravir ou com raltegravir sem darunavir (ver secção 4.8).

O darunavir contém um grupo sulfonamida. Darunavir deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia à sulfonamida.

Hepatotoxicidade

Têm sido relatados casos de hepatite induzida por fármacos (p. ex. hepatite aguda, hepatite citolítica) com darunavir /ritonavir. Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3063), foram notificados casos de hepatite em 0,5% dos doentes a receber terapêutica antirretroviral combinada com darunavir /ritonavir. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica B ou C ativa, têm um risco aumentado para alterações da função hepática, incluindo reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, por favor, consulte a informação do produto relevante para estes medicamentos.

Devem ser realizadas análises laboratoriais apropriadas antes do início da terapêutica com darunavir utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir e os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento.

Deve ser considerada a monitorização do aumento da aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase (AST/ALT) nos doentes com hepatite crónica subjacente, cirrose, ou em doentes que apresentem valores elevados das transaminases antes do tratamento, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com darunavir utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir.

Se houver evidência de aparecimento ou agravamento de disfunção hepática (incluindo elevação clinicamente significativa das enzimas hepáticas e/ou sintomas, tais como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, sensibilidade do fígado, hepatomegalia) em doentes a tomar darunavir utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir, a interrupção ou suspensão do tratamento deve ser imediatamente considerada.

Doentes com condições clínicas coexistentes

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de darunavir não foram estabelecidas em doentes com alterações hepáticas graves, pelo que darunavir está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave. Devido a um aumento das concentrações plasmáticas de darunavir não ligado, darunavir deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromisso renal

Não são necessárias precauções especiais nem ajustes de dose de darunavir/ritonavir, em doentes com compromisso renal. Uma vez que o darunavir e o ritonavir apresentam uma elevada ligação às proteínas

plasmáticas, é improvável que sejam significativamente eliminados por hemodiálise ou por diálise peritoneal. Portanto, não são necessárias, nestes doentes, precauções especiais nem ajustes de dose (ver secções 4.2 e 5.2). O cobicistate não foi estudado em doentes a receber diálise, pelo que não podem ser efetuadas recomendações sobre a utilização de darunavir/cobicistate nestes doentes (ver secção 4.2).

O cobicistate demonstrou diminuir a depuração estimada da creatinina devido a inibição da secreção tubular de creatinina. Este deve ser tido em consideração se darunavir com cobicistate for administrado a doentes nos quais a depuração estimada da creatinina é utilizada para ajustes de doses de medicamentos administrados concomitantemente (ver secção 4.2 e o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate).

Atualmente os dados disponíveis são insuficientes para determinar se a administração concomitante de disoproxil tenofovir e cobicistate está associada a um risco mais elevado de reações adversas renais, em comparação com regimes que incluam disoproxil tenofovir sem cobicistate.

Doentes hemofílicos

Tem sido referido aumento dos casos de hemorragia, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em doentes com hemofilia tipo A e B tratados com Inibidores da Protease (IPs). Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com IPs foi mantido ou reinstituído quando houve suspensão da terapêutica. Tem sido sugerida a existência de uma relação causal, mas o mecanismo de ação não se encontra esclarecido. Os doentes hemofílicos deverão, portanto, estar informados sobre a possibilidade de se verificar aumento dos casos de hemorragia.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Osteonecrose

Embora a etiologia seja considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave, índice de massa corporal elevado), foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença avançada pelo VIH e/ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Os doentes devem ser aconselhados a procurar conselho médico se tiverem dores nas articulações, rigidez nas articulações ou dificuldade nos movimentos.

Síndrome inflamatória de reconstituição imune

Em doentes com infeção pelo VIH com imunodepressão grave aquando do início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas em fase assintomática ou residual provocando situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações têm sido observadas nas primeiras semanas ou meses após a instituição da terapêutica antirretroviral combinada. São exemplos relevantes a retinite a citomegalovírus, as infeções sistémicas ou localizadas a micobactérias e a pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conhecido como *Pneumocystis carinii*). Deve proceder-se à avaliação de quaisquer sintomas inflamatórios e à instituição de terapêutica, quando necessário. Adicionalmente, foi observada a reativação de herpes simplex e herpes zoster, em estudos clínicos com darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção

4.8).

Interações medicamentosas

Dos estudos de interação, vários foram realizados com darunavir em doses mais baixas do que as recomendadas. Os efeitos nos medicamentos administrados concomitantemente podem desta forma estar subestimados e poderá ser necessário uma monitorização clínica da segurança. Para informação mais completa sobre interações com outros medicamentos, ver secção 4.5.

Potenciador farmacocinético e medicamentos concomitantes

O darunavir tem diferentes perfis de interação, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir ou cobicistate:

- O darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível para a indução do CYP3A: a utilização concomitante de darunavir/cobicistate e indutores fortes do CYP3A está por isso contraindicada (ver secção 4.3), e não é recomendada a utilização concomitante com indutores fracos a moderados do CYP3A (ver secção 4.5). A utilização concomitante de darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistate com lopinavir/ritonavir, rifampicina e produtos à base de plantas que contenham hipericão, *Hypericum perforatum*, é contraindicada (ver secção 4.5).
- Ao contrário de ritonavir, o cobicistate não tem efeito indutor sobre as enzimas ou as proteínas de transporte (ver secção 4.5). Se substituir o fármaco potenciador de ritonavir para cobicistate, é necessária precaução durante as duas primeiras semanas de tratamento com darunavir/cobicistate, especialmente se doses de quaisquer medicamentos administrados concomitantemente foram tituladas ou ajustadas durante a utilização de ritonavir como fármaco potenciador. Nestes casos, poderá ser necessária uma redução da dose do medicamento coadministrado.

A associação de efavirenz com darunavir potenciado pode resultar numa C_{min} subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com darunavir, deve ser usado um regime de darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Krka 600 mg comprimidos (ver secção 4.5).

Interações medicamentosas fatais ou potencialmente fatais têm sido notificadas em doentes tratados com colchicina e fortes inibidores do CYP3A e da glicoproteína-P (gp-P; ver secções 4.3 e 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O perfil de interação do darunavir pode variar dependendo se é utilizado o ritonavir ou o cobicistate como fármacos potenciadores. As recomendações dadas para a utilização concomitante de darunavir e outros medicamentos podem por isso variar dependendo se darunavir é potenciado com ritonavir ou com cobicistate (ver secções 4.3 e 4.4), e é também necessária precaução durante o primeiro tempo de tratamento, se se substituir o fármaco potenciador de ritonavir para cobicistate (ver secção 4.4).

Medicamentos que afetam a exposição darunavir (ritonavir como fármaco potenciador)

O darunavir e o ritonavir são metabolizados pelo CYP3A. É expectável que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A aumentem a depuração do darunavir e do ritonavir, o que resulta na diminuição das concentrações plasmáticas destes compostos, e consequentemente de darunavir, levando à perda de efeito terapêutico e ao desenvolvimento de possíveis resistências (ver secções 4.3 e 4.4). Entre os indutores do CYP3A que estão contraindicados incluem-se a rifampicina, o hipericão e o lopinavir.

A administração concomitante de darunavir e ritonavir com outros medicamentos que inibem o CYP3A pode diminuir a depuração de darunavir e de ritonavir, o que pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir. A administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 não é recomendada e é necessária precaução para as interações descritas na tabela de interação que se encontra abaixo (ex.: indinavir, antifúngicos azóis, tais como o clotrimazol).

Medicamentos que afetam a exposição a darunavir (cobicistate como fármaco potenciador)

O Darunavir e o cobicistate são metabolizados pelo CYP3A, e a administração concomitante com indutores do CYP3A pode resultar em exposições plasmáticas subterapêuticas ao darunavir. O darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível à indução do CYP3A, do que darunavir potenciado com ritonavir: a utilização concomitante de darunavir/cobicistate com medicamentos que sejam indutores fortes do CYP3A (ex.: hipericão, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) está contraindicada (ver secção 4.3). A administração concomitante de darunavir/cobicistate com indutores fracos a moderados do CYP3A (ex.: efavirenz, etravirina, nevirapina, fluticasona e bosentano) não é recomendada (ver tabela de interações abaixo).

À administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4, aplicam-se as mesmas recomendações independentemente de darunavir ser potenciado com ritonavir ou com cobicistate (ver secção acima).

Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com ritonavir

O darunavir e o ritonavir são inibidores do CYP3A, do CYP2D6 e da gp-P. A coadministração de darunavir/ritonavir com fármacos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A e/ou CYP2D6 ou transportados pela gp-P pode resultar num aumento da exposição sistémica a estes medicamentos, o que poderá potenciar ou prolongar os respetivos efeitos terapêuticos e reações adversas.

O darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser associado com medicamentos cuja depuração seja altamente dependente do CYP3A e para os quais a elevação das concentrações plasmáticas está associada a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais (margem terapêutica estreita) (ver secção 4.3).

A administração concomitante de darunavir potenciado com medicamentos que têm metabolitos ativos formados pelo CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas desses metabolitos ativos, conduzindo a uma perda potencial do seu efeito terapêutico (consultar a tabela de interações abaixo).

O efeito global no aumento da farmacocinética pelo ritonavir foi de aproximadamente 14 vezes na exposição sistémica de darunavir quando foi administrada, por via oral, uma dose única de 600 mg de darunavir em associação com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia. Portanto, darunavir só pode ser administrado em associação com um potenciador farmacocinético (ver secções 4.4 e 5.2).

Um estudo clínico que utilizou uma grande quantidade de medicamentos metabolizados pelos citocromos CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 demonstrou um aumento na atividade dos CYP2C9 e CYP2C19 e inibição da atividade do CYP2D6 na presença de darunavir/ritonavir, o que pode ser atribuído à presença de dose baixa de ritonavir. A administração concomitante de darunavir e ritonavir com medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP2D6 (tais como flecainida, propafenona, metoprolol), pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, que pode aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e reações adversas. A administração concomitante de darunavir e ritonavir com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C9 (como a varfarina) e CYP2C19 (como a metadona), pode resultar numa diminuição da exposição sistémica a esses medicamentos, que pode diminuir ou reduzir os seus efeitos terapêuticos.

Embora o efeito no CYP2C8 tenha sido apenas estudado *in vitro*, a administração concomitante de darunavir e ritonavir e medicamentos principalmente metabolizados pelo CYP2C8 (tais como, paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida), pode resultar numa diminuição na exposição sistémica a tais medicamentos, o que pode diminuir ou reduzir os seus efeitos terapêuticos.

O ritonavir inibe os transportadores glicoproteína-P, OATP1B1 e OATP1B3 e a coadministração com substratos destes transportadores pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes compostos (ex.: dabigatrano etexilato, digoxina, estatinas e bosentano; consulte a tabela de interações

abaixo).

Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com cobicistate

As recomendações para darunavir potenciado com ritonavir são semelhantes às recomendações para darunavir potenciado com cobicistate, em relação a substratos do CYP3A4, CYP2D6, glicoproteína-P, OATP1B1 e OATP1B3 (ver contraindicações e recomendações apresentadas na secção anterior). O cobicistate 150 mg, administrado com darunavir 800 mg, uma vez por dia, melhora os parâmetros farmacocinéticos de darunavir de uma maneira comparável ao ritonavir (ver secção 5.2).

Ao contrário de ritonavir, o cobicistate não induz a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou UGT1A1. Para mais informações sobre cobicistate, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Tabela de interações

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Vários estudos de interação (indicados com # no quadro abaixo) foram realizados com doses mais baixas de darunavir do que as recomendadas ou com um diferente regime posológico (ver secção 4.2 Posologia). Os efeitos nos medicamentos coadministrados podem, assim, estar subestimados, podendo estar indicada a monitorização clínica de segurança.

O perfil de interação do darunavir depende se é utilizado o ritonavir ou o cobicistate como potenciador farmacocinético. Portanto, o darunavir pode ter diferentes recomendações para medicamentos concomitantes, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir ou cobicistate. Não foram realizados estudos de interação de darunavir potenciado com cobicistate pelo que não aparecem na tabela. Aplicam-se as mesmas recomendações, a menos que especificamente indicado. Para mais informações sobre cobicistate, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Interações entre darunavir e ritonavir e medicamentos antirretrovirais e não-antirretrovirais estão descritos no quadro abaixo. A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético é baseada num intervalo de confiança de 90% da relação geométrica média, sendo dentro ($\leftrightarrow$), abaixo ($\downarrow$) e acima ($\uparrow$) do intervalo de 80-125% (não determinado como "ND").

Quando as recomendações são diferentes, é especificada na tabela abaixo qual o potenciador farmacocinético específico. Quando a recomendação é a mesma para darunavir quando coadministrado com uma dose baixa de ritonavir ou cobicistate, o termo " darunavir potenciado" é utilizado.

A lista abaixo de exemplos de interações fármaco-fármaco não é exaustiva e, como tal, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento de cada fármaco que é coadministrado com darunavir relativamente a via de metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas no que se refere à coadministração.

Tabela 1. Interações e doses recomendadas com outros medicamentos

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Alteração geométrica média (%)	Recomendações para coadministração
ANTIRRETROVIRAIS PARA O VIH		
<i>Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C_{24h} $\downarrow$ 38% dolutegravir C_{max} $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Utilizando comparações de estudo	Darunavir potenciado e dolutegravir pode ser utilizado sem ajuste de dose.

	cruzadas para dados farmacocinéticos históricos	
raltegravir	Alguns estudos clínicos sugerem que raltegravir pode provocar uma redução moderada das concentrações plasmáticas de darunavir.	Atualmente, o efeito de raltegravir nas concentrações plasmáticas de darunavir não parece ser clinicamente relevante. Darunavir potenciado e raltegravir podem ser utilizados sem ajustes de dose.
Análogos nucleo(s)ídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)		
Didanosina 400 mg, uma vez por dia	didanosina AUC ↓ 9% didanosina C _{min} ND didanosina C _{máx} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{máx} ↔	Darunavir potenciado e didanosina podem ser utilizados, sem ajustes posológicos. A didanosina é para ser administrada com o estômago vazio, por isso deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas depois da administração de darunavir potenciado, com alimentos.
Tenofovir disoproxil 245 mg, uma vez por dia [‡]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{máx} ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C _{min} ↑ 24% # darunavir C _{máx} ↑ 16% (↑ tenofovir resultado do efeito no transporte MDR-1 nos túbulos renais)	A monitorização da função renal pode estar indicada quando darunavir potenciado é coadministrado com tenofovir disoproxil, particularmente em doentes com doença renal ou sistêmica, ou em doentes medicados com agentes nefrotóxicos. Darunavir coadministrado com cobicistate reduz a depuração da creatinina. Consulte a secção 4.4, se a depuração da creatinina for utilizada para ajuste da dose de tenofovir disoproxil.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida é 200/10 mg uma vez por dia quando utilizada com darunavir potenciado.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	Não foi estudado. Com base nas diferentes vias de eliminação dos outros NRTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, que são essencialmente excretados por via renal, e abacavir para os quais o metabolismo não é mediado pelo CYP450, não é previsível a ocorrência de interações medicamentosas entre estes fármacos e darunavir potenciado.	Darunavir potenciado pode ser utilizado com este NRTI sem ajuste posológico. Darunavir coadministrado com cobicistate reduz a depuração da creatinina. Consulte a secção 4.4, se a depuração da creatinina for utilizada para ajuste da dose de emtricitabina ou lamivudina.
Análogos não nucleo(s)ídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg, uma vez por dia	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{máx} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13%	Está indicada a monitorização clínica para a toxicidade do sistema nervoso central, associada com o aumento na

	[#] darunavir C _{min} ↓ 31% [#] darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz resultado da inibição do CYP3A) (↓ darunavir resultado da indução de CYP3A)	exposição ao efavirenz quando darunavir associado com uma dose baixa de ritonavir é coadministrado com efavirenz. A associação de efavirenz com darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, pode resultar numa C _{min} subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com darunavir /ritonavir, deve ser usado um regime de darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4). A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).
Etravirina 100 mg, duas vezes por dia	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C _{min} ↓ 49% etravirina C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	A associação de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e <u>200 mg de etravirina, duas vezes por dia</u> , pode ser utilizada sem ajustes posológicos. A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).
Nevirapina 200 mg, duas vezes por dia	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C _{min} ↑ 47% nevirapina C _{max} ↑ 18% [#] darunavir: as concentrações foram consistentes com os dados existentes (↑ nevirapina resultado da inibição do CYP3A)	A associação de darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e nevirapina pode ser utilizada sem ajustes posológicos. A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).
Rilpivirina 150 mg, uma vez por dia	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C _{min} ↑ 178% rilpivirina C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Darunavir potenciado e rilpivirina podem ser utilizados sem ajustes posológicos.
<i>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – sem coadministração adicional de uma dose baixa de ritonavir†</i>		
Atazanavir 300 mg, uma vez por dia	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% [#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: comparação de atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez por dia vs. atazanavir 300 mg, uma vez por dia em associação com darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg,	A associação de darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e atazanavir pode ser utilizada sem ajustes posológicos. Darunavir coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).

	duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia. em associação com atazanavir 300 mg, uma vez por dia.	
Indinavir 800 mg, duas vezes por dia	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ # darunavir AUC ↑ 24% # darunavir C_{min} ↑ 44% # darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: comparação de indinavir/ritonavir 800/100 mg, duas vezes por dia vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com indinavir 800 mg, duas vezes por dia.	Quando utilizado em coadministração com darunavir associado com uma dose baixa de ritonavir, em casos de intolerância, pode ser necessário um ajuste da dose de indinavir de 800 mg, duas vezes por dia, para 600 mg, duas vezes por dia. Darunavir coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requiera um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).
Saquinavir 1000 mg, duas vezes por dia	# darunavir AUC ↓ 26% # darunavir C_{min} ↓ 42% # darunavir C_{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C_{min} ↓ 18% saquinavir C_{max} ↓ 6% Saquinavir: comparação de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg, duas vezes por dia vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com saquinavir 1.000 mg duas vezes por dia.	Não se recomenda a coadministração de darunavir, associado com uma dose baixa de ritonavir, com saquinavir. Darunavir coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requiera um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).
Inibidores da Protease (IPs) do VIH – com coadministração de uma dose baixa de ritonavir†		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg, duas vezes por dia	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C_{min} ↓ 51%‡ darunavir C_{max} ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ baseado nos valores de dose não normalizados	Devido a uma diminuição de 40% na exposição de darunavir (AUC), não se estabeleceram doses de associação adequadas. Assim, está contraindicada a utilização concomitante de darunavir potenciado e o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3).
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES CCR5		
Maraviroc 150 mg, duas vezes por dia	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129% as concentrações de darunavir/ritonavir foram	A dose de maraviroc deve ser de 150 mg, duas vezes por dia quando coadministrado com darunavir potenciado.

	consistentes com os dados existentes.	
ANTAGONISTAS DOS ADRENORECEPTORES- α_1		
Alfuzosina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que darunavir aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina (inibição do CYP3A)	A coadministração de darunavir potenciado e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3).
ANESTÉSICOS		
Alfentanilo	Não foi estudado. O metabolismo do alfentanilo é mediado via CYP3A, e como tal pode ser inibido pelo darunavir potenciado.	O uso concomitante com darunavir potenciado pode requerer uma redução da dose de alfentanilo e monitorização para os riscos de depressão respiratória prolongada ou retardada.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina	Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antiarrítmicos (inibição do CYP3A).	É recomendada precaução e monitorização da concentração terapêutica, se disponível, quando estes antiarrítmicos são administrados concomitantemente com darunavir potenciado. A coadministração de darunavir potenciado e amiodarona, bepridilo, ivabradina, dronedarona, quinidina, ou ranolazina é contraindicada. (ver secção 4.3).
Digoxina 0,4 mg dose única	digoxina AUC $\uparrow$ 61% digoxina $C_{\min}$ ND digoxina $C_{\max}$ $\uparrow$ 29% ($\uparrow$ digoxina resultado da provável inibição da gp-P)	Como a digoxina tem uma margem terapêutica estreita, recomenda-se prescrever inicialmente a dose mais baixa no caso de a digoxina ser administrada a doentes sob terapêutica com darunavir potenciado. A dose de digoxina deve ser cuidadosamente titulada, a fim de se obter o efeito clínico desejado, enquanto se avalia o estado clínico global do indivíduo.
ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina 500 mg, duas vezes por dia	Claritromicina AUC $\uparrow$ 57% claritromicina $C_{\min}$ $\uparrow$ 174% claritromicina $C_{\max}$ $\uparrow$ 26% # darunavir AUC $\downarrow$ 13% # darunavir $C_{\min}$ $\uparrow$ 1% # darunavir $C_{\max}$ $\downarrow$ 17% Não se detetaram concentrações do metabolito 14-OH-claritromicina, quando associado com darunavir /ritonavir. ($\uparrow$ claritromicina resultado da inibição do CYP3A e possível inibição da gpP)	Deve ter-se precaução quando a claritromicina é associada com darunavir potenciado. Para recomendações de dose em doentes com compromisso renal, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento da claritromicina.
ANTICOAGULANTE/INIBIDOR DA AGREGAÇÃO PLAQUETAR		

Apixabano Rivaroxabano	Não foi estudado. A coadministração de darunavir potenciado, com estes anticoagulantes pode aumentar a concentração do anticoagulante. (CYP3A e/ou inibição da gp-P)	A administração de darunavir potenciado com um anticoagulante oral directo (ACOD) que seja metabolizado pelo CYP3A4 e transportado pela gp-P não é recomendada uma vez que pode levar a um risco aumentado de hemorragia.
Dabigatrano etexilato Edoxabano	dabigatrano etexilato (150 mg): darunavir/ritonavir 800/100 mg dose única: dabigatrano AUC ↑ 72% dabigatrano Cmax ↑ 64% darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia: dabigatrano AUC ↑ 18% dabigatrano Cmax ↑ 22% darunavir/cobicistate 800/150 mg dose única: dabigatrano AUC ↑ 164% dabigatrano Cmax ↑ 164% darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia: dabigatrano AUC ↑ 88% dabigatrano Cmax ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: A monitorização clínica e/ou a redução de dose do ACOD deve ser considerada quando um ACOD transportado pela gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com darunavir/ritonavir. Darunavir/cobicistate: São necessárias monitorização clínica e redução de dose quando um ACOD transportado pela gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com darunavir /cobicistate.
Ticagrelor	Com base em considerações teóricas, a administração concomitante de darunavir potenciado com ticagrelor pode aumentar as concentrações de ticagrelor (CYP3A e/ou inibição da glicoproteína P).	A administração concomitante de darunavir potenciado com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).
Clopidogrel	Não foi estudado. É esperado que a administração concomitante de clopidogrel com darunavir potenciado diminua a concentração plasmática do metabolito ativo de clopidogrel, que pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidogrel.	A administração concomitante de clopidogrel com darunavir potenciado não é recomendada. Recomenda-se a utilização de outros antiplaquetários não afetados pela inibição ou indução do CYP (ex.: prasugrel).
Varfarina	Não foi estudado. As concentrações de varfarina poderão ser afetadas quando coadministrada com darunavir potenciado.	Recomenda-se monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é associada ao darunavir potenciado.
ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudado. É esperado que o fenobarbital e a fenitoína diminuam as concentrações plasmáticas do darunavir e o seu fármaco potenciador. (indutores das	Darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em associação com estes medicamentos. A utilização destes

	enzimas CYP450)	medicamentos com darunavir /cobicistate é contraindicada (ver secção 4.3).
Carbamazepina 200 mg, duas vezes por dia	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C _{min} ↑ 54% carbamazepina C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Não são necessários ajustes na dose de darunavir /ritonavir. Se houver necessidade de associar darunavir /ritonavir e carbamazepina, os doentes devem ser monitorizados para potenciais acontecimentos adversos relacionados com a carbamazepina. As concentrações de carbamazepina devem ser monitorizadas e a sua dose deve ser titulada para uma resposta adequada. Com base nestes resultados, pode ser necessário reduzir a dose de carbamazepina em 25% a 50%, na presença de darunavir /ritonavir. A utilização de carbamazepina com darunavir coadministrado com cobicistate é contraindicada (ver secção 4.3).
Clonazepam	Não foi estudado. A administração concomitante de clonazepam com darunavir potenciado pode aumentar as concentrações de clonazepam. (inibição do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente darunavir potenciado com clonazepam.
ANTIDEPRESSIVOS		
Paroxetina 20 mg uma vez por dia Sertralina 50 mg uma vez por dia Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C_{min} ↓ 37% paroxetina C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C_{min} ↓ 49% sertralina C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔ Em contraste com os dados com darunavir /ritonavir, darunavir /cobicistate pode aumentar as concentrações plasmáticas destes antidepressivos (inibição CYP2D6 e/ou do CYP3A). A utilização concomitante de darunavir potenciado, com estes antidepressivos pode aumentar as concentrações do antidepressivo. (inibição CYP2D6 e/ou da CYP3A)	Se os antidepressivos são coadministrados com darunavir potenciado, a abordagem recomendada é uma titulação da dose do antidepressivo com base numa avaliação clínica da resposta antidepressiva. Além disso, os doentes a fazer uma dose estável destes antidepressivos, e que iniciaram tratamento com darunavir potenciado devem ser monitorizados para resposta antidepressiva. Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessário ajuste de dose do antidepressivo caso estes antidepressivos sejam utilizados com darunavir potenciado.
ANTIDIABÉTICOS		

Metformina	Não foi estudado. Tendo por base considerações teóricas, é expectável que darunavir coadministrado com cobicistate aumente as concentrações plasmáticas de metformina. (inibição do MATE1)	Recomenda-se monitorização do doente e ajuste da dose de metformina em doentes que estão a tomar darunavir coadministrado com cobicistate. (não aplicável para darunavir coadministrado com ritonavir)
ANTIEMÉTICOS		
Domperidona	Não foi estudado.	A coadministração de domperidona com darunavir potenciado é contraindicada.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol	Não foi estudado. O ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas do voriconazol. (indutores das enzimas CYP450) As concentrações de voriconazol podem aumentar ou diminuir quando coadministrado com darunavir coadministrado com cobicistate. (inibição de enzimas do CYP450)	Voriconazol não deve ser coadministrado com darunavir potenciado, exceto se a avaliação da relação benefício/risco justificar a utilização de voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	Não foi estudado. Darunavir potenciado pode aumentar as concentrações plasmáticas de antifúngicos e o posaconazol isavuconazol, itraconazol ou o fluconazol podem aumentar as concentrações de darunavir. (Inibição do CYP3A e/ou da gp-P) Não foi estudado. A utilização sistémica concomitante de clotrimazol e darunavir potenciado pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou clotrimazol. darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (com base no modelo farmacocinético populacional)	Recomenda-se precaução e monitorização clínica. Quando é necessária administração concomitante, a dose diária de itraconazol não deve exceder os 200 mg.
MEDICAMENTOS ANTIGOTA		
Colquicina	Não foi estudado. A utilização concomitante de colquicina e darunavir potenciado, pode aumentar a exposição à colquicina. (inibição do CYP3A e da gp-P)	Recomenda-se uma redução da dose de colquicina ou a interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal, se necessitarem de tratamento com darunavir potenciado. Para doentes com compromisso renal ou hepático, a colquicina com darunavir potenciado é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4).
ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 doses em 0, 8,	arteméter AUC ↓ 16% arteméter C _{min} ↔	A combinação de darunavir potenciado e

24, 36, 48 e 60 horas	arteméter C_{max} ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% dihidroartemisinina C_{min} ↔ dihidroartemisinina C_{max} ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C_{min} ↑ 126% lumefantrina C_{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13% darunavir C_{max} ↔	arteméter/lumefantrina pode ser usada sem ajustes de dose; contudo, devido ao aumento da exposição da lumefantrina, a combinação deve ser utilizada com precaução.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Não foi estudado. A rifapentina e a rifampicina são indutores potentes do CYP3A e foi demonstrado que provoca uma diminuição acentuada nas concentrações de outros inibidores da protease, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. (indutor das enzimas do CYP450). Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com uma dose baixa ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas com rifampicina.	A combinação de rifapentina e darunavir potenciado não está recomendada. Está contraindicada a administração concomitante da associação terapêutica rifampicina e darunavir potenciado (ver secção 4.3).
Rifabutina 150 mg, uma vez em dias alternados,	rifabutina AUC^{**} ↑ 55% rifabutina C_{min} ^{**} ↑ ND rifabutina C_{max} ^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ^{**} Soma das moléculas ativas da rifabutina (metabolitos da família da substância ativa + metabolito 25-<i>O</i>-desacetilo) O estudo de interação demonstrou uma exposição sistémica diária comparável, para a rifabutina, entre o tratamento com 300 mg, uma vez por dia, sozinho e com 150 mg, uma vez em dias alternados, em associação com darunavir /ritonavir (600 mg/100 mg, duas vezes por dia) com um aumento de cerca de 10 vezes na exposição diária do metabolito ativo 25-<i>O</i>-desacetilo-rifabutina. Para além disso, a AUC da soma de todas as moléculas ativas da rifabutina (metabolitos da família da substância ativa + metabolito 25-<i>O</i>-desacetilo) aumentou 1,6 vezes, enquanto que a C_{max} permaneceu comparável. Faltam ainda dados da comparação com uma dose de referência de 150 mg uma vez por dia. (A rifabutina é um indutor e substrato do CYP3A). Quando darunavir coadministrado com	Uma redução da dose da rifabutina para 75% da dose habitual de 300 mg/dia (isto é, rifabutina a 150 mg uma vez em dias alternados) e o aumento da monitorização dos acontecimentos adversos relacionados com a rifabutina justifica-se em doentes em tratamento com a associação darunavir coadministrado com ritonavir. No caso de problemas de segurança, deve ser considerado um aumento adicional do intervalo entre as doses para a rifabutina e/ou monitorização dos níveis de rifabutina. No tratamento adequado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH, deve ter-se em consideração as normas orientadoras oficiais. Com base no perfil de segurança de darunavir /ritonavir, este aumento de exposição ao darunavir na presença da rifabutina não implica um ajuste posológico para darunavir /ritonavir. Com base em modelos farmacocinéticos, esta redução da dose em 75% também é aplicável se os doentes

	100 mg de ritonavir foi coadministrado com rifabutina (150 mg uma vez em dias alternados) foi observado um aumento na exposição sistémica de darunavir.	receberem outras doses de rifabutina que não sejam a de 300 mg/dia. A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).
ANTINEOPLÁSICOS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina Everolimus Irinotecano	Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antineoplásicos. (Inibição do CYP3A)	As concentrações destes medicamentos podem ser aumentadas quando administrados concomitantemente com darunavir potenciado, resultando num potencial aumento dos acontecimentos adversos habitualmente associados a estes medicamentos antineoplásicos. Recomenda-se precaução na associação de um destes agentes antineoplásicos com darunavir potenciado. A utilização concomitante de everolimus ou irinotecano e darunavir potenciado não está recomendada.
ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Quetiapina	Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (Inibição do CYP3A)	A administração concomitante de darunavir potenciado e quetiapina está contraindicada pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. As concentrações aumentadas de quetiapina podem levar ao coma (ver secção 4.3).
Perfenazina Risperidona Tioridazina Lurasidona Pimozida Sertindol	Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (inibição do CYP3A, CYP2D6 e/ou da gp-P)	Pode ser necessária uma redução de dose destes medicamentos, quando coadministrado com darunavir potenciado. A administração concomitante de darunavir potenciado com lurasidona, pimozida ou sertindol é contraindicada (ver secção 4.3).
β-BLOQUEADORES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes β- bloqueadores. (inibição do CYP2D6)	Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir potenciado é administrado concomitantemente com betabloqueadores. Deve ser considerada uma dose menor de betabloqueador.
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO		
Amlodipina	Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes	Recomenda-se monitorização dos efeitos terapêuticos e reações adversas quando estes

	bloqueadores dos canais de cálcio. (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6).	medicamentos são administrados concomitantemente com darunavir potenciado.
CORTICOSTEROIDES		
Corticosteroides principalmente metabolizados pelo CYP3A (incluindo betametasona, Budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona)	Fluticasona: Num ensaio clínico onde foi administrado a indivíduos saudáveis, ritonavir 100 mg cápsulas, duas vezes ao dia, com 50 µg de propionato de fluticasona intranasal, 4 vezes ao dia e durante 7 dias, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis intrínsecos de cortisol diminuíram aproximadamente 86% (intervalo de confiança de 90%, 82-89%). Quando a fluticasona é inalada, é esperado o aumento dos seus efeitos. Efeitos sistêmicos dos corticosteroides, incluindo a síndrome de Cushing ou supressão suprarrenal, foram notificados em doentes a receber ritonavir e fluticasona inalada ou administrada por via intranasal; Não são ainda conhecidos os efeitos do aumento da exposição sistêmica da fluticasona, nos níveis plasmáticos do ritonavir. Outros corticosteroides: Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem ser aumentadas com a coadministração de darunavir potenciado, resultando na redução das concentrações de cortisol sérico.	A utilização concomitante de darunavir potenciado e corticosteroides (todas as vias de administração) que são metabolizados pelo CYP3A podem aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistêmicos dos corticosteroides incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal. A coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A não é recomendada exceto se o potencial benefício para o doente for superior ao risco, neste caso os doentes deverão ser monitorizados relativamente aos efeitos sistêmicos dos corticosteroides. Devem ser considerados corticosteroides alternativos menos dependentes do metabolismo do CYP3A ex. beclometasona, particularmente para utilização a longo prazo.
Dexametasona (sistêmica)	Não foi estudado. A dexametasona pode reduzir a exposição ao darunavir. (indutor do CYP3A)	A dexametasona deve ser utilizada com precaução quando administrada em associação com darunavir potenciado.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA		
Bosentano	Não foi estudado. A utilização concomitante de bosentano e darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática de bosentano. É expectável que o bosentano diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou do seu fármaco potenciador. (indução do CYP3A)	Quando administrado concomitantemente com darunavir e doses baixas de ritonavir, a tolerabilidade dos doentes ao bosentano deve ser monitorizada. A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate e bosentano não está recomendada.
ANTIVÍRICOS DE AÇÃO DIRETA SOBRE O VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)		
<i>Inibidores da protease NS3-4^a</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir potenciado pode aumentar a exposição ao grazoprevir. (inibição do CYP3A e OATP1B)	A utilização concomitante de darunavir potenciado e elbasvir/grazoprevir é contraindicada (ver secção

Glecaprevir/pibrentasvir	Tendo por base considerações teóricas, darunavir potenciado pode aumentar a exposição a glecaprevir e pibrentasvir. (inibição da gp-P, BCRP e/ou OATP1B1/3)	4.3). Não é recomendado o uso concomitante de darunavir potenciado com glecaprevir/pibrentasvir.
PRODUTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Não foi estudado. É de esperar que o hipericão diminua as concentrações plasmáticas de darunavir ou o seu fármaco potenciador. (indutor do CYP450)	Darunavir potenciado não deve ser utilizado concomitantemente com produtos que contenham hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) (ver secção 4.3). Se um doente já estiver a tomar hipericão, interrompa a administração de hipericão e se possível, verifique a carga viral. A exposição ao darunavir (e também a exposição a ritonavir) pode aumentar ao interromper a administração do hipericão. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento com o hipericão.
INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE		
Lovastatina Sinvastatina	Não foi estudado. É de esperar que a lovastatina e a sinvastatina apresentem aumentos marcados das concentrações plasmáticas quando coadministradas com darunavir potenciado. (inibição do CYP3A)	O aumento das concentrações plasmáticas de lovastatina ou sinvastatina poderá causar miopatia, incluindo rabdomiólise. É contraindicada a utilização concomitante de darunavir potenciado, com lovastatina e sinvastatina (ver secção 4.3).
Atorvastatina 10 mg, uma vez por dia	atorvastatina AUC ↑ 3-4 vezes atorvastatina C _{min} ↑ ≈5.5-10 vezes atorvastatina C _{máx} ↑ ≈2 vezes # darunavir/ritonavir atorvastatina AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatina C _{máx} ↑ 319% ^Ω atorvastatina C _{min} ND ^Ω ^Ω com darunavir/cobicistate 800/150 mg	Quando se pretende administrar atorvastatina com darunavir potenciado, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de atorvastatina de 10 mg, uma vez por dia. A dose de atorvastatina poderá ser gradualmente aumentada em função da resposta clínica.
Pravastatina 40 mg dose única	pravastatina AUC ↑ 81% [¶] pravastatina C _{min} ND pravastatina C _{máx} ↑ 63% [¶] um aumento até 5 vezes foi verificado num subgrupo limitado de indivíduos	Quando é necessário administrar pravastatina com darunavir potenciado recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de pravastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
Rosuvastatina 10 mg uma vez por dia	rosuvastatina AUC ↑ 48% [¶] rosuvastatina C _{máx} ↑ 144% [¶] " baseado em resultados publicados com darunavir/ritonavir	Quando é necessário administrar rosuvastatina com darunavir potenciado recomenda-se iniciar com a

	rosuvastatina AUC ↑ 93% [§] rosuvastatina C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatina C _{min} ND [§] [§] com darunavir/cobicistate 800/150 mg	dose mais baixa de rosuvastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
OUTROS AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS		
Lomitapida	Com base em considerações teóricas, é expectável que darunavir potenciado aumente a exposição da lomitapida quando co-administrado. (inibição do CYP3A)	A co-administração é contraindicada (ver secção 4.3)
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR- H₂		
Ranitidina 150 mg, duas vezes por dia	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir potenciado, pode ser coadministrado com antagonistas do receptor-H ₂ sem necessidade de ajustes posológicos.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus Everolímus	Não foi estudado. A exposição a estes imunossuppressores aumentará quando estes fármacos são coadministrados com darunavir potenciado. (inibição do CYP3A)	Deve proceder-se à monitorização dos níveis terapêuticos do fármaco imunossupressor quando ocorrer esta coadministração. A administração concomitante de everolímus e darunavir potenciado não está recomendada.
BETA AGONISTAS INALADOS		
Salmeterol	Não foi estudado. A utilização concomitante de salmeterol e darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática de salmeterol.	Não é recomendado o uso concomitante de salmeterol e darunavir potenciado. A associação com salmeterol pode resultar no aumento do risco de acontecimentos adversos cardiovasculares, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA A OPIÁCEOS		
Metadona Dose individual com intervalo de 55 mg a 150 mg, uma vez por dia	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C _{min} ↓ 15% R(-) metadona C _{max} ↓ 24% Em contraste, darunavir /cobicistate pode aumentar as concentrações plasmáticas da metadona (ver RCM do cobicistate).	Não são necessários ajustes na dose de metadona, quando for iniciada a coadministração com darunavir potenciado. Contudo, poderá ser necessário ajustes de dose de metadona quando a administração concomitante tiver uma duração mais longa. Assim, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção poderá ter que ser ajustada, para alguns doentes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg–16/4 mg, uma vez por dia	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% naloxona AUC ↔	Não foi estabelecida a relevância clínica do aumento dos parâmetros farmacocinéticos da norbuprenorfina. O ajuste posológico da buprenorfina poderá não ser

	naloxona $C_{\min}$ ND naloxona $C_{\max}$ ↔	necessário quando coadministrada com darunavir potenciado, mas é recomendada uma monitorização clínica cuidadosa dos sinais de toxicidade de opiáceos.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Com base em considerações teóricas, darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática destes analgésicos. (inibição do CYP2D6 e/ou do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente darunavir potenciado com estes analgésicos.
CONTRACETIVOS HORMONAIS		
Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg uma vez por dia) Etinilestradiol Noretisterona 35 µg/1 mg, uma vez por dia	drospirenona AUC ↑ 58% ^ε drospirenona $C_{\min}$ ND ^ε drospirenona $C_{\max}$ ↑ 15% ^ε etinilestradiol AUC ↓ 30% ^ε etinilestradiol $C_{\min}$ ND ^ε etinilestradiol $C_{\max}$ ↓ 14% ^ε ^ε com darunavir/cobicistate etinilestradiol AUC ↓ 44% ^β etinilestradiol $C_{\min}$ ↓ 62% ^β etinilestradiol $C_{\max}$ ↓ 32% ^β noretisterona AUC ↓ 14% ^β noretisterona $C_{\min}$ ↓ 30% ^β noretisterona $C_{\max}$ ↔ ^β ^β com darunavir/ritonavir	Devem utilizar-se medidas contracetivas alternativas ou adicionais quando se coadministram contracetivos contendo estrogénios com darunavir potenciado. Doentes a utilizar estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser monitorizados para deteção de sinais de deficiência de estrogénios. Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir é administrado concomitantemente com um medicamento contendo drospirenona devido ao potencial para hipercaliémia.
ANTAGONISTA OPIÓIDE		
Naloxegol	Não foi estudado.	A coadministração de darunavir potenciado e naloxegol é contraindicada.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE DE TIPO 5 (PDE-5)		
Para o tratamento da disfunção erétil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Num ensaio de interação [#] , observou- se uma exposição sistémica comparável ao sildenafil após a administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil isoladamente e de uma dose única de 25 mg de sildenafil coadministrada com darunavir com uma dose baixa de ritonavir.	A combinação de avanafil e darunavir potenciado está contraindicada (ver secção 4.3). Recomenda-se precaução ao utilizar outros inibidores da fosfodiesterase de tipo 5, para o tratamento da disfunção erétil, concomitantemente com darunavir potenciado. Caso esteja indicada a utilização concomitante de darunavir potenciado, com sildenafil, vardenafil ou tadalafil, recomenda-se a administração de sildenafil numa dose única máxima de 25 mg em 48 horas, vardenafil numa dose única máxima de 2,5 mg dose em 72 horas ou tadalafil numa dose única máxima de 10 mg em 72 horas.
Para o tratamento da hipertensão arterial	Não foi estudado. A utilização de sildenafil ou tadalafil para o	Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz de sildenafil

pulmonar Sildenafil Tadalafil	tratamento da hipertensão arterial pulmonar concomitantemente com darunavir potenciado, pode aumentar a concentração plasmática de sildenafil ou tadalafil. (inibição do CYP3A)	para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar administrado em associação com darunavir potenciado. Há um potencial para o aumento de acontecimentos adversos associados ao sildenafil (incluindo perturbações visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). Portanto, é contraindicada a administração de darunavir potenciado e sildenafil, quando usado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3). Não é recomendada a administração de tadalafil, para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, em associação com darunavir potenciado.
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
Omeprazol 20 mg, uma vez por dia	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir potenciado, pode ser coadministrado com inibidores da bomba de protões sem necessidade de ajustes posológicos.
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Bupiriona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parentérico) Zolpidem	Não foi estudado. Os sedativos /hipnóticos são extensivamente metabolizados pelo CYP3A. A coadministração com darunavir potenciado pode causar um aumento significativo na concentração destes medicamentos. Se midazolam parentérico é coadministrada com darunavir potenciado, pode causar um grande aumento na concentração desta benzodiazepina. Os dados da utilização concomitante de midazolam parentérico com outros inibidores da protease sugerem um possível aumento de 3- 4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam.	Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir potenciado é administrado concomitantemente com estes sedativos/hipnóticos, devendo ser considerada uma dose mais baixa destes sedativos/hipnóticos.
Midazolam (oral) Triazolam		Se o midazolam parentérico for administrado concomitantemente com darunavir potenciado, tal deve ser realizado numa unidade de cuidados intensivos ou em condições equivalentes, que assegurem monitorização clínica rigorosa e atenção médica apropriada em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve considerar-se um ajuste da

		dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam. A administração concomitante de darunavir A com midazolam oral ou triazolam é contraindicada (ver secção 4.3).
TRATAMENTO PARA A EJACULAÇÃO PRECOCE		
Dapoxetina	Não foi estudado.	A coadministração de darunavir potenciado com dapoxetina é contraindicada.
MEDICAMENTOS UROLÓGICOS		
Fesoterodina Solifenacina	Não foi estudado.	Utilizar com precaução. Monitorizar as reações adversas a fesoterodina ou solifenacina, pode ser necessária a redução de dose de fesoterodina ou de solifenacina.

Os estudos foram realizados com doses de darunavir mais baixas do que as recomendadas ou com dosagens diferentes (ver secção 4.2 Posologia).

† Não foi estabelecida a eficácia e segurança da utilização de darunavir com 100 mg de ritonavir e qualquer outro IP do VIH (por ex.: (fos)amprenavir e tipranavir) em doentes com VIH. De acordo com as atuais normas orientadoras de tratamento, não é geralmente recomendado o duplo tratamento com inibidores da protease.

‡ O estudo foi realizado com tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Regra geral, quando decidir utilizar um agente antirretroviral para o tratamento de uma infeção pelo VIH em mulheres grávidas e consequentemente, para reduzir o risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido, os dados em animais, bem como a experiência clínica em mulheres grávidas devem ser tidos em consideração.

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre a evolução da gravidez com darunavir na mulher grávida. Os estudos realizados em animais não indicam efeitos nefastos diretos no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial.

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir (ver secção 5.2), o que pode ser associado a um risco aumentado de falência terapêutica e a um risco aumentado de transmissão da infeção por VIH da mãe para o filho. A terapêutica com darunavir/cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com darunavir /cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se darunavir é excretado no leite humano. Os estudos realizados no rato demonstraram que darunavir é excretado no leite e doses elevadas (1000 mg/kg/dia) causaram toxicidade da descendência.

Devido ao potencial para reações adversas em lactentes amamentados, as mulheres deverão ser

aconselhadas a não amamentar se estiverem a ser tratadas com Darunavir Krka.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, é recomendado que mulheres que vivem com VIH não amamentem.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de darunavir na fertilidade. Não foi demonstrado qualquer efeito de darunavir sobre o acasalamento ou a fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de darunavir em associação com cobicistate ou ritonavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Foram, no entanto, referidos casos de tonturas em alguns doentes durante o tratamento com regimes contendo darunavir, administrado em associação com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir, pelo que se deverá ter presente este facto ao avaliar a capacidade do doente conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento clínico (N=2613 indivíduos previamente tratados que iniciaram a terapêutica com darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia), 51,3% dos indivíduos tiveram pelo menos uma reação adversa. O tempo de tratamento total médio foi 95,3 semanas. As reações adversas mais frequentemente relatadas nos estudos clínicos e como notificações espontâneas são diarreia, náuseas, erupção cutânea, cefaleia e vômitos. As reações adversas graves mais frequentes são falência renal aguda, enfarte do miocárdio, síndrome inflamatória de reativação imunológica, trombocitopenia, osteonecrose, diarreia, hepatite e pirexia.

Na análise às 96 semanas, o perfil de segurança de darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia em indivíduos não submetidos a tratamento prévio foi semelhante ao observado para darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia em indivíduos previamente tratados, exceto para os casos de náusea, que foram observados mais frequentemente em indivíduos não submetidos a tratamento prévio. Tal foi devido aos casos de náusea de intensidade ligeira. Não foram identificadas novas questões de segurança na análise às 192 semanas em indivíduos não submetidos a tratamento prévio, nos quais a duração média de tratamento de darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, foi de 162,5 semanas.

Durante o estudo clínico de Fase III, GS-US-216-130, com darunavir/cobicistate (N = 313 indivíduos com e sem experiência terapêutica), 66,5% dos indivíduos experienciaram pelo menos uma reação adversa. A duração média do tratamento foi de 58,4 semanas. As reações adversas mais frequentemente reportadas foram diarreia (28%), náusea (23%) e erupção cutânea (16%). As reações adversas graves são diabetes mellitus, hipersensibilidade (ao fármaco), síndrome inflamatória de reconstituição imune, erupção cutânea e vômitos.

Para informações sobre o cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Tabela de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgão (CSO) e categoria de frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência. As categorias de frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) e desconhecidos (a frequência não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas observadas com darunavir/ritonavir em estudos clínicos e pós-

comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA Categorias de frequência	Reação adversa
<i>Infeções e infestações</i>	
Pouco frequentes	herpes simplex
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Pouco frequentes	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raros	aumento do número de eosinófilos
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária, hipersensibilidade (ao fármaco)
<i>Doenças endócrinas</i>	
Pouco frequentes	hipotireoidismo, aumento dos níveis sanguíneos da hormona estimuladora da tireoide
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Frequentes	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Pouco frequentes	gota, anorexia, diminuição do apetite, perda de peso, aumento de peso, hiperglicemia, resistência à insulina, diminuição da lipoproteína de densidade elevada, aumento do apetite, polidipsia, aumento dos níveis sanguíneos da desidrogenase láctica
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	insónias
Pouco frequentes	depressão, desorientação, ansiedade, alterações do sono, sonhos anormais, pesadelos, diminuição da libido
Raros	estado confusional, alteração do humor, agitação
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	cefaleias, neuropatia periférica, tonturas
Pouco frequentes	letargia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, perturbação da atenção, falta de memória, sonolência
Raros	síncope, convulsões, ageusia, perturbação do ritmo de sono
<i>Afeções oculares</i>	
Pouco frequentes	hiperemia conjuntival, olho seco
Raros	perturbação visual
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	
Pouco frequentes	vertigens
<i>Cardiopatias</i>	
Pouco frequentes	enfarte do miocárdio, angina de peito, prolongamento do intervalo QT, taquicardia
Raros	enfarte agudo do miocárdio, bradicardia sinusal, palpitações
<i>Vasculopatias</i>	
Pouco frequentes	hipertensão, rubor
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Pouco frequentes	dispneia, tosse, epistaxis, irritação na garganta
Raros	rinorreia
<i>Doenças gastrointestinais</i>	

Muito frequentes	diarreia
Frequentes	vômitos, náuseas, dor abdominal, aumento da amilase sanguínea, dispepsia, distensão abdominal, flatulência
Frequentes	pancreatite, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto abdominal, obstipação, aumento da lipase, eructação, disestesia oral
Raros	estomatite, hematemeses, queilite, lábio seco, língua saburrosa
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Frequentes	aumento da alanina aminotransferase
Pouco frequentes	hepatite, hepatite citolítica, esteatose hepática, hepatomegalia, aumento das transaminases, aumento da aspartato aminotransferase, aumento dos níveis sanguíneos da bilirrubina, aumento dos níveis sanguíneos da fosfatase alcalina, aumento da gama-glutamyltransferase
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e pruriginosa), prurido
Pouco frequentes	angioedema, erupção cutânea generalizada, dermatite alérgica, urticária, eczema, eritema, hiperhidrose, sudorese noturna, alopecia, acne, pele seca, pigmentação ungueal
Raros	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite seborreica, lesão da pele, xeroderma
Desconhecidos	necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Pouco frequentes	mialgia, osteonecrose, espasmos musculares, fraqueza muscular, artralgia, dor nas extremidades, osteoporose, aumento da creatinafosfoquinase sanguínea
Raros	rigidez musculoesquelética, artrite, rigidez nas articulações
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Pouco frequentes	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, nefrolitíase, aumento da creatinina sanguínea, proteinúria, bilirrubinúria, disúria, noctúria, polaquiúria
Raros	diminuição da depuração renal da creatinina
Raros	nefropatia por cristais [§]
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
Pouco frequentes	disfunção erétil, ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	astenia, fadiga
Pouco frequentes	pirexia, dor no peito, edema periférico, mal-estar, sentir-se quente, irritabilidade, dor
Raros	arrepios, sensação anormal, xerose

[§] reação adversa identificada num cenário pós-comercialização. De acordo com a diretriz no Resumo das Características do Medicamento (Revisão 2, setembro de 2009), a frequência desta reação adversa num cenário pós-comercialização foi determinada utilizando a "Regra de 3".

Tabela 3. Reações adversas observadas com darunavir/cobicistate em doentes adultos

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA Categorias de frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Frequentes	hipersensibilidade (ao fármaco)
Pouco frequentes	síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Frequentes	anorexia diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	sonhos anormais
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	cefaleias
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	diarreia, náuseas
Frequentes	vômitos, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência, aumento das enzimas pancreáticas
Pouco frequentes	pancreatite aguda
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Frequentes	aumento das enzimas hepáticas
Pouco frequentes	hepatite*, hepatite citolítica*
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Muito frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa, pruriginosa, generalizada e dermatite alérgica)
Frequentes	angioedema, prurido, urticária
Raros	reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos*, síndrome de Stevens-Johnson*
Desconhecidos	necrólise epidérmica tóxica*, pustulose exantematosa aguda generalizada*
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Frequentes	mialgia
Pouco frequentes	osteonecrose*
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Raros	nefropatia por cristais*§
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
Pouco frequentes	ginecomastia*
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	fadiga
Pouco frequentes	astenia
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Frequentes	Aumento da creatinina sanguínea

* estas reações adversas não foram reportadas em estudos clínicos com darunavir/cobicistate mas foram experienciadas durante o tratamento com darunavir/ritonavir e podem ser também esperadas com darunavir/cobicistate.

§ reação adversa identificada num cenário pós-comercialização. De acordo com a diretriz no Resumo das Características do Medicamento (Revisão 2, setembro de 2009), a frequência desta reação adversa num cenário pós-comercialização foi determinada utilizando a "Regra de 3".

Descrição de reações adversas selecionadas

Erupção cutânea

Em estudos clínicos, os casos de erupção cutânea foram maioritariamente ligeiros a moderados, ocorrendo frequentemente ao longo das primeiras quatro semanas de tratamento e resolvendo-se com a continuação do tratamento. Nos casos de reações cutâneas graves ver a respetiva advertência na secção 4.4. Num estudo de braço único investigando darunavir 800 mg uma vez por dia, em combinação com cobicistate 150 mg uma vez por dia e outros antirretrovirais, 2,2% dos doentes interromperam o tratamento devido a erupção cutânea.

Durante o programa de desenvolvimento clínico de raltegravir no tratamento de doentes previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea, independentemente da causalidade, foi mais frequentemente observada com regimes contendo darunavir /ritonavir + raltegravir comparativamente com aqueles que continham darunavir/ritonavir sem raltegravir ou raltegravir sem darunavir /ritonavir. A erupção cutânea considerada pelo investigador como estando relacionada com o medicamento ocorreu em taxas semelhantes. As taxas de erupção cutânea ajustadas pela exposição (todas as causalidades) foram de 10,9; 4,2 e 3,8 por 100 doentes-ano (DA), respetivamente; e para as erupções cutâneas relacionadas com o medicamento foram de 2,4, 1,1 e 2,3 por 100 doentes-ano, respetivamente. As erupções cutâneas observadas em estudos clínicos foram ligeiras a moderadas, em termos de gravidade, e não resultaram na descontinuação da terapêutica (ver secção 4.4).

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Alterações musculoesqueléticas

Têm sido referidos casos de aumento dos níveis de creatina-fosfoquinase (CPK), mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise durante a utilização de inibidores da protease, particularmente em associação com NRTIs.

Foram descritos casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco reconhecidos, SIDA em estágio avançado ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Desconhece-se a sua frequência (ver secção 4.4).

Síndrome inflamatória de reativação imunológica

Em doentes com infeção pelo VIH com défice imunológico grave na altura da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a infeções oportunistas residuais ou assintomáticas. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

Sangramento em doentes hemofílicos

Têm sido notificados casos de aumento espontâneo de hemorragias, em doentes hemofílicos, que tomam antirretrovirais, inibidores da protease (ver secção 4.4).

População pediátrica

A avaliação da segurança de darunavir com ritonavir em doentes pediátricos é baseada nos dados de segurança de uma análise de 48 semanas de três estudos de Fase II. Foram avaliadas as seguintes populações de doentes (ver secção 5.1):

- 80 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal, que receberam tratamento com darunavir comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.
- 21 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 10 kg a < 20 kg (16 participantes com 15 kg a < 20 kg), que receberam tratamento com darunavir suspensão oral com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.

- 12 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 e os 17 anos e com, pelo menos, 40 kg de peso corporal, que receberam tratamento com darunavir comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1).

O perfil de segurança global nestes doentes pediátricos foi semelhante ao observado na população adulta.

Outras populações especiais

Doentes coinfetados pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C

De entre 1968 doentes previamente submetidos a terapêutica tratados com darunavir, coadministrado com ritonavir, 600/100 mg, duas vezes ao dia, 236 estavam coinfetados com hepatite B ou C. Doentes coinfetados têm maior probabilidade de ter elevação das transaminases hepáticas, quer no início, quer durante o tratamento, do que os doentes sem hepatite viral crónica (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A experiência humana de sobredosagem aguda com darunavir, administrado em associação com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir é limitada. Têm sido administradas a voluntários saudáveis, doses únicas até 3200 mg da solução oral de darunavir isoladamente e até 1600 mg da formulação em comprimidos de darunavir em associação com ritonavir, sem que se registassem reações sintomáticas adversas.

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com darunavir. O tratamento da sobredosagem com darunavir consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

Uma vez que o darunavir apresenta uma elevada ligação às proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica na eliminação de uma quantidade considerável da substância ativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para administração sistémica, inibidores da protease, código ATC: J05AE10.

Mecanismo de ação

O darunavir é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do VIH-1 (K_D de $4,5 \times 10^{-12}M$). Inibe seletivamente a clivagem das poliproteínas do VIH, codificadas pelas poliproteínas Gag e Pol, em células infetadas pelo vírus, prevenindo assim a formação de partículas víricas infecciosas maduras.

Atividade antiviral *in vitro*

O darunavir demonstra atividade contra estirpes laboratoriais e isolados clínicos de VIH-1 e estirpes laboratoriais de VIH-2 em linhas de linfócitos T com infeção aguda, células mononucleares de sangue periférico humano e monócitos/macrófagos humanos, apresentando valores medianos de CE_{50} entre 1,2 e 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). O darunavir demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um amplo painel de isolados primários de VIH-1 do grupo M (A, B, C, D, E, F, G) e do grupo O, apresentando

valores de CE_{50} compreendidos entre $< 0,1$ e $4,3$ nM.

Estes valores de CE_{50} são muito inferiores a 50% dos limites da concentração de toxicidade celular de $87 \mu\text{M}$ a $> 100 \mu\text{M}$.

Resistência

A seleção *in vitro* de vírus resistentes ao darunavir, a partir de estirpes do tipo selvagem do VIH-1, foi prolongada (> 3 anos). Os vírus selecionados não conseguiram desenvolver-se em presença de concentrações de darunavir superiores a 400 nM. Os vírus selecionados nestas condições, que apresentavam menor suscetibilidade ao darunavir (limites: $23 - 50$ vezes), continham 2 a 4 substituições de aminoácidos no gene da protease. A suscetibilidade diminuída ao darunavir dos vírus emergentes na experiência de seleção não pode ser explicada pelo aparecimento dessas mutações da protease.

Os dados de estudos clínicos obtidos a partir de doentes previamente submetidos a TAR (estudo TITAN e a análise agrupada dos estudos POWER 1, 2, e 3 e DUET 1 e 2) revelaram que a resposta virológica a darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir estava diminuída, quando 3 ou mais mutações associadas a resistência ao darunavir (MARs) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V e L89V) estavam presentes no nível basal ou quando estas mutações se desenvolviam durante o tratamento.

O aumento dos valores da CE_{50} (FC) de darunavir no nível basal foi associado a uma diminuição da resposta virológica. Foram identificados limites clínicos inferiores e superiores de 10 e 40. Os isolados com valores iniciais de $FC \leq 10$ são suscetíveis; isolados com $FC > 10$ até 40 diminuíram a suscetibilidade; isolados com $FC > 40$ são resistentes (ver resultados clínicos).

Isolados virais de doentes a receber darunavir /ritonavir $600/100$ mg, duas vezes por dia, que apresentaram falência virológica devido a recaída e que eram suscetíveis ao tipranavir no nível basal, permaneceram suscetíveis ao tipranavir após o tratamento na grande maioria dos casos.

As taxas mais reduzidas de desenvolvimento de resistência ao VIH são observadas em doentes sem tratamento prévio com TAR, tratados pela primeira vez com darunavir em associação com outras TARs.

A tabela seguinte mostra a evolução das mutações da protease do VIH-1 e a perda de suscetibilidade aos IPs, em situações de falência virológica no objetivo final, nos estudos *ARTEMIS*, *ODIN* e *TITAN*.

Tabela 4. O desenvolvimento de mutações da protease do HIV-1 e perda de suscetibilidade a IPs em falhas virológicas no ponto final nos estudos ARTEMIS, ODIN e TITAN

	ARTEMIS Semana 192	ODIN Semana 48		TITAN Semana 48
	darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=294	darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=296	darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=298
Número total de falências virológicas ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Recaídas	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Indivíduos que nunca tiveram supressão	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Número de indivíduos com falência virológica e genótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final desenvolvendo mutações ^b no objetivo final, n/N				

Mutações primárias (major) IP	0/43	1/60	0/42	6/28
RAMs IP	4/43	7/60	4/42	10/28
Número de indivíduos com falência virológica e fenótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final, revelando perda de suscetibilidade aos IPs no objetivo final, comparativamente ao nível basal, 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

^a Algoritmo TLOVR (tempo até à perda de resposta virológica). falência não virológica censurada baseado no ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml, exceto para *TITAN* (ARN do VIH-1 < 400 cópias/ml)

^b Listas IAS-USA

Resistência cruzada

A FC do darunavir foi menor que 10 para 90% de 3309 isolados clínicos resistentes ao amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/ou tipranavir, demonstrando que os vírus resistentes à maioria dos IPs continuam a ser sensíveis ao darunavir.

Nas falências virológicas do estudo ARTEMIS não foram observadas resistências cruzadas com outros IPs. Nas falências virológicas do estudo GS-US-216-130 não foram observadas resistências cruzadas com outros IPs do VIH.

Resultados clínicos

O efeito farmacocinético aumentado de outro potenciador farmacocinético diferente do ritonavir no darunavir foi avaliado num estudo de Fase I em indivíduos saudáveis em que lhes foi administrado 800 mg de darunavir com 100 mg de ritonavir ou outro potenciador farmacocinético, uma vez por dia. Os parâmetros farmacocinéticos de darunavir no estado de equilíbrio foram comparáveis quando potenciado com ritonavir.

Doentes adultos

A eficácia de darunavir 800 mg, uma vez por dia, administrado em associação com 100 mg de ritonavir, uma vez por dia, em doentes sem TAR prévia

A evidência da eficácia de darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes infetados pelo VIH-1 sem tratamento antirretroviral prévio, fundamenta-se na análise às 192 semanas do estudo de fase III ARTEMIS, aleatorizado, controlado, aberto, comparando darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, com lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia (administrado como um regime posológico de duas vezes por dia ou de uma vez por dia). Ambos os braços utilizaram um regime posológico de suporte fixo constituído por 300 mg de fumarato de disoproxil tenofovir, uma vez por dia e 200 mg de emtricitabina, uma vez por dia.

O quadro seguinte apresenta os dados de eficácia da análise às 48 e às 96 semanas do estudo ARTEMIS:

Tabela 5. Os dados de eficácia das análises de 48 semanas e 96 semanas do estudo ARTEMIS.

	ARTEMIS	
	Semana 48 ^a	Semana 96 ^b

Resultados	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg por dia N=346	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg por dia N=346	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ ml ^c Todos os doentes	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
Valores iniciais ARN do VIH-1 < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Valores iniciais ARN do VIH-1 ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Valores iniciais Número de células 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
Valores iniciais Número de células CD4+ ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
Mediana da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais	137	141		171	188	

^a Dados baseados na análise às 48 semanas

^b Dados baseados na análise às 96 semanas

^c Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR (TLOVR - tempo até à perda de resposta virológica).

^d Baseada numa aproximação normal à diferença na % de resposta

^e Não-completo é imputado como falha: doentes que descontinuaram prematuramente são imputados com uma alteração igual a 0

Na análise às 48 semanas foi demonstrada não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%) na resposta virológica ao tratamento de darunavir/ritonavir, definida como a percentagem de indivíduos com níveis plasmáticos de ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml, em ambas as populações Intenção De Tratar (IDT) e Em Protocolo (EP). Estes resultados foram confirmados na análise às 96 semanas de tratamento do estudo ARTEMIS. Estes resultados foram sustentados até às 192 semanas de tratamento no estudo ARTEMIS.

A eficácia de darunavir 800 mg, uma vez por dia, administrado em associação com 100 mg de ritonavir, uma vez por dia, em doentes previamente tratados TAR

ODIN é um estudo aleatorizado, aberto, de fase III, que compara darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, versus darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em doentes infetados com VIH-1 previamente submetidos a TAR, em que o teste diagnóstico de resistência genotípica revela não existir MARs ao darunavir (por exemplo V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), e ARN do VIH-1 > 1.000 cópias/ml, no nível basal. A análise de eficácia é baseada nas 48 semanas de tratamento (ver tabela abaixo). Ambos os grupos utilizaram um regime de suporte otimizado (OBR) de ≥ 2 NRTIs.

Table 6. Os dados de eficácia do estudo ODIN.

ODIN

<i>Resultados</i>	Darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia + OBR N=294	Darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia + OBR N=296	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Valores iniciais de ARN do VIH-1 (cópias/ml) < 100 000 ≥ 100 000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Valores iniciais do número de células CD4+ (x 10 ⁶ /L) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Com subtipo VIH-1 Tipo B Tipo AE Tipo C Outros ^c	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Média da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /L) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^b Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

^c Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, e CRF06_CPX

^d Diferença nas médias

^e Última observação feita no seguimento da imputação

Às 48 semanas, a resposta virológica, definida como a percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN de VIH-1 < 50 cópias/ml, em tratamento com darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, demonstrou não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%), quando comparado a darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em ambas as populações IDT e EP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes previamente submetidos a TAR, não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN de VIH-1 ≥ 100 000 cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células x 10⁶/L (ver secções 4.2 e 4.4). Dados limitados estão disponíveis para doentes com VIH de subtipo diferente de B.

Doentes pediátricos

Doentes pediátricos sem TAR prévia com idades entre os 12 e < 18 anos e peso corporal de, pelo menos, 40 kg

DIONE é um estudo aberto de Fase II, que avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir com uma baixa dose de ritonavir em 12 doentes pediátricos infetados por VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 e menos de 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg. Estes doentes receberam darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em combinação com outros agentes antirretrovirais. A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral plasmática, ARN do VIH-1, de pelo menos 1,0 log₁₀ em relação aos valores no nível basal.

Tabela 7. Os dados de eficácia do estudo DIONE.

DIONE	
<i>Resultados à semana 48</i>	Darunavir/ritonavir N=12
ARN do VIH -1 < 50 cópias/ml ^a	83,3% (10)

Alteração da percentagem de linfócitos CD4+ em relação aos valores do nível basal	14
Alteração média do número de linfócitos CD4+ em relação aos valores no nível basal ^b	221
Diminuição $\geq 1,0 \log_{10}$ em relação aos valores de carga viral plasmática no nível basal	100%

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.

^b Aos doentes que não completaram o tratamento é imputada falência: aos doentes que suspenderam prematuramente o tratamento é imputada uma alteração igual a 0.

Para resultados adicionais de estudos clínicos obtidos em doentes adultos e pediátricos submetidos previamente a TAR, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Krka 600 mg comprimidos.

Gravidez e pós-parto

Darunavir/ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia ou 800/100 mg uma vez por dia) em combinação com um regime de base foi avaliado num estudo clínico com 36 mulheres grávidas (18 em cada braço) durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, e pós-parto. A resposta virológica foi preservada ao longo do período do estudo em ambos os braços. Não ocorreram transmissões de mãe para filho nos recém-nascidos dos 31 indivíduos que permaneceram com tratamento antirretrovírico durante o parto. Não foram identificados novos acontecimentos de segurança clinicamente relevantes em comparação com o perfil de segurança já conhecido de darunavir/ritonavir em adultos infetados pelo VIH-1 (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Avaliaram-se as propriedades farmacocinéticas do darunavir, coadministrado com cobicistate ou ritonavir, em voluntários saudáveis adultos e em doentes infetados por VIH-1. A exposição ao darunavir foi maior nos doentes infetados por VIH-1 do que em indivíduos saudáveis. O aumento da exposição ao darunavir em doentes infetados por VIH-1 comparativamente com indivíduos saudáveis poderá ser explicado pela presença de concentrações mais elevadas da $\alpha 1$ glicoproteína ácida (AGPA) em doentes com infeção por VIH-1, resultando numa maior ligação do darunavir à AAG plasmática, e consequentemente, em maiores concentrações plasmáticas.

O darunavir é metabolizado principalmente pelo CYP3A. O cobicistate e o ritonavir inibem o CYP3A, aumentando, assim, consideravelmente as concentrações plasmáticas do darunavir.

Para informações sobre as propriedades farmacocinéticas do cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Absorção

O darunavir foi rapidamente absorvido após administração oral. A concentração plasmática máxima de darunavir, na presença de uma dose baixa de ritonavir, é geralmente atingida no período de 2,5-4,0 horas.

A biodisponibilidade oral absoluta de uma dose única de 600 mg de darunavir em monoterapia foi de aproximadamente 37%, aumentando para cerca de 82% na presença de 100 mg, duas vezes por dia, de ritonavir. O efeito de potenciação global da farmacocinética pelo ritonavir traduziu-se por um aumento de cerca de 14 vezes na exposição sistémica ao darunavir quando se administrou por via oral uma dose única de 600 mg de darunavir, em associação com ritonavir numa dose de 100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4).

Quando administrado sem alimentos, a biodisponibilidade relativa do darunavir em presença de cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir é inferior à registada quando o fármaco é administrado com alimentos. Consequentemente, darunavir comprimidos deve ser tomado com ritonavir e com cobicistate ou alimentos. O tipo de alimentos não afeta a exposição ao darunavir.

Distribuição

A ligação do darunavir às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%. O darunavir liga-se principalmente à α_1 glicoproteína ácida plasmática.

Após administração intravenosa, o volume de distribuição de darunavir isolado foi de $88,1 \pm 59,0$ l (média $\pm$ DP) e aumentou para $131 \pm 49,9$ l (média $\pm$ DP), na presença de 100 mg de ritonavir, administrado duas vezes ao dia.

Biotransformação

As experiências *in vitro* com microssomas hepáticos humanos (HLMs) indicam que o darunavir sofre principalmente um metabolismo oxidativo. O darunavir é amplamente metabolizado pelo sistema CYP hepático e quase exclusivamente pela isoenzima CYP3A4. Um estudo realizado com ^{14}C -darunavir em voluntários saudáveis revelou que a maioria da radioatividade presente no plasma após uma dose única de 400/100 mg de darunavir com ritonavir foi devida ao fármaco original. Foram identificados pelo menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir no homem; todos estes metabolitos revelaram uma atividade pelo menos 10 vezes inferior à atividade do darunavir contra o VIH de tipo selvagem.

Eliminação

Após a administração de uma dose de 400/100 mg de ^{14}C -darunavir com ritonavir, foram recuperados nas fezes e urina, respetivamente, cerca de 79,5% e 13,9% da dose de ^{14}C -darunavir administrada. O darunavir inalterado correspondeu a cerca de 41,2% e 7,7% da dose administrada, detetada nas fezes e na urina, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do darunavir foi de aproximadamente 15 horas quando associado ao ritonavir.

A depuração intravenosa do darunavir em monoterapia (150 mg) e em presença de uma dose baixa de ritonavir foi de 32,8 l/h e 5,9 l/h, respetivamente.

Populações Especiais

População pediátrica

A farmacocinética de darunavir em associação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 74 doentes pediátricos sujeitos previamente a TAR, com idades entre os 6 e os 17 anos e com pelo menos 20 kg de peso corporal demonstrou que as doses administradas de darunavir /ritonavir com base no peso corporal resultaram em exposições a darunavir comparáveis às observadas em adultos com as doses de darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 14 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 15 kg a < 20 kg de peso corporal, mostrou que doses baseadas no peso corporal resultaram numa exposição de darunavir comparável à alcançada em adultos a receber darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes ao dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 12 doentes pediátricos sem TAR prévia, com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg mostrou que darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, originou uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia. Assim, pode ser utilizada a mesma dose diária, de uma vez por dia, nos adolescentes previamente tratados com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg sem mutações associadas a resistência ao darunavir (DRV-MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do

VIH-1 < 100 000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/L (ver secção 4.2).

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 10 doentes pediátricos com experiência prévia em TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com peso corporal de 14 a < 20 kg, mostrou que doses em função do peso corporal, originaram uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia (ver secção 4.2). Além disso, a modelagem farmacocinética e a simulação de exposições a darunavir em doentes pediátricos, em idades compreendidas entre os 3 e < 18 anos, confirmaram as exposições a darunavir conforme observado nos estudos clínicos e, permitiram a identificação dos regimes posológicos de darunavir /ritonavir, uma vez por dia, em função do peso corporal, para doentes pediátricos com pelo menos 15 kg de peso corporal, quer sem experiência prévia em TAR ou com experiência prévia em TAR sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH -1 < 100 000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/L (ver secção 4.2).

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

Idosos

Uma análise farmacocinética da população em doentes infetados por VIH revelou que a farmacocinética de darunavir não apresenta diferenças consideráveis nos limites etários avaliados (18 a 75 anos) de doentes com infeção por VIH (n=12, idade ≥ 65) (ver secção 4.4). Contudo, apenas dados limitados estavam disponíveis em doentes com mais de 65 anos de idade.

Sexo

Uma análise farmacocinética da população revelou que a exposição ao darunavir é ligeiramente superior (16,8%) nas mulheres com infeção por VIH do que nos homens. Esta diferença não é clinicamente relevante.

Compromisso renal

Os resultados de um estudo de equilíbrio de massas realizado com ¹⁴C-darunavir com ritonavir revelaram que cerca de 7,7% da dose administrada de darunavir são excretados na urina sob a forma inalterada.

Embora o darunavir não tenha sido estudado em doentes com compromisso renal, uma análise farmacocinética da população revelou que a farmacocinética do darunavir não foi significativamente afetada nos doentes com compromisso renal moderado (CrCl entre 30-60 ml/min, n=20) infetados por VIH (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

O darunavir é essencialmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Num estudo de dose múltipla com darunavir, administrado em associação com ritonavir (600/100 mg) duas vezes ao dia, foi demonstrado que as concentrações plasmáticas totais de darunavir, em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh, n=8) e moderado (Classe B de Child-Pugh, n=8), foram comparáveis com os parâmetros de indivíduos saudáveis. No entanto, as concentrações de darunavir não ligado foram aproximadamente 55% (Classe A de Child-Pugh) e 100% (Classe B de Child-Pugh) mais elevadas, respetivamente. Desconhece-se a importância clínica deste aumento, portanto, deve utilizar-se darunavir com cuidado em tais doentes. O efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do darunavir não foi estudado (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Gravidez e pós-parto

A exposição a darunavir total e ritonavir após a toma de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia e darunavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico foi geralmente mais baixa durante a gravidez em comparação com o pós-parto. Contudo, para darunavir não ligado (i.e. livre), os parâmetros farmacocinéticos foram menos reduzidos durante a gravidez em comparação com o pós-parto, devido a um aumento da fração não ligada de darunavir durante a gravidez em comparação com o pós-parto.

Tabela 8. Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 600/100 mg mg duas vezes por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto

Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=11) ^a	Terceiro trimestre de gravidez (n=11)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=11)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17360	56 890 ± 26340
C _{min} , ng/ml ^b	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 para AUC_{12h}

Tabela 9. Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto

Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=16)	Terceiro trimestre de gravidez (n=14)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=15)
C _{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16234	61 116 ± 13790	92 116 ± 29241
C _{min} , ng/ml ^a	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 600/100 duas vezes por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C_{max}, AUC_{12h} e C_{min} para darunavir total foram 28%, 26% e 26% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max}, AUC_{12h} e C_{min} para darunavir total foram 18%, 16% inferiores e 2% superiores, respetivamente, em comparação com pós-parto.

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C_{max}, AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 33%, 31% e 30% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max}, AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 29%, 32% e 50% inferior, respetivamente, em comparação com pós-parto.

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir. Em mulheres que tomaram darunavir/cobicistate durante o segundo trimestre de gravidez, a média dos valores intra-individuais de darunavir total C_{max}, AUC_{24h} e C_{min} foram 49%, 56% e 92% inferiores, respetivamente, quando comparado com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de darunavir total C_{max}, AUC_{24h} e C_{min} foram 37%, 50% e 89% inferiores, respetivamente, quando comparados com o pós-parto. A fração não-ligada foi também substancialmente reduzida, incluindo aproximadamente 90% de redução nos níveis de C_{min}. A principal causa desta baixa exposição é a marcada redução na exposição a cobicistate como consequência da indução da enzimática associada à gravidez (ver abaixo).

Tabela 10. Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto

Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=7)	Terceiro trimestre de gravidez (n=6)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=6)
C _{max} , ng/mL	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC _{24h} , ng.h/mL	47 293 ± 19058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34862
C _{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

A exposição a cobicistate foi menor durante a gravidez, o que potencialmente leva a uma potenciação subótima de darunavir. Durante o segundo trimestre de gravidez, as C_{max}, AUC_{24h} e C_{min} de cobicistate foram 50%, 63% e 83% inferiores, respectivamente, quando comparadas com o pós-parto. Durante o terceiro trimestre de gravidez, as C_{max}, AUC_{24h} e C_{min} de cobicistate foram 27%, 49% e 83% inferiores, respectivamente, quando comparadas com o pós-parto.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos de toxicologia animal, com níveis de exposição até aos níveis de exposição dos estudos, utilizando darunavir em monoterapia, no ratinho, rato e cão, e em associação com ritonavir no rato e no cão.

Nos estudos de toxicologia de dose repetida realizados em ratinhos, ratos e cães, o tratamento com darunavir exerceu apenas efeitos limitados. Nos roedores, os órgãos alvo identificados foram o sistema hematopoiético, o sistema de coagulação sanguínea, o fígado e a tireoide. Foi observada uma redução variável, mas limitada, dos parâmetros relacionados com os eritrócitos, para além de aumento do tempo parcial da tromboplastina ativada.

Foram observadas alterações no fígado (hipertrofia dos hepatócitos, vacuolação, aumento das enzimas hepáticas) e na tireoide (hipertrofia folicular). No rato, a associação de darunavir com ritonavir conduziu a um pequeno aumento do efeito nos parâmetros da série eritroide, fígado e tireoide e aumento na incidência de fibrose dos ilhéus pancreáticos (apenas em ratos machos), quando comparado com o tratamento com darunavir isolado. No cão, não foram identificados achados de toxicidade maior ou órgãos alvo até exposições equivalentes à exposição clínica correspondente à dose recomendada.

Num estudo efetuado no rato, o número de corpos luteínicos e implantações uterinas diminuíram, na presença de toxicidade materna. Contudo, não se observaram efeitos sobre o acasalamento ou fertilidade durante o tratamento com darunavir em doses máximas de 1000 mg/kg/dia e com níveis de exposição inferiores (AUC – 0,5 vezes) aos registados no homem na dose clinicamente recomendada. Até aos mesmos níveis posológicos, não se detetou teratogenicidade no rato e no coelho tratados com darunavir em monoterapia nem no ratinho tratado em associação com ritonavir. Os níveis de exposição foram inferiores aos registados no homem com a dose clínica recomendada. Uma avaliação do desenvolvimento pré- e pós-natal no rato revelou que o darunavir, com e sem ritonavir, provocou uma redução transitória do aumento de peso corporal das crias pré-desmame e houve um pequeno atraso na abertura dos olhos e ouvidos. O darunavir em associação com ritonavir provocou uma redução do número de cachorros que demonstraram resposta ao 15º dia de aleitamento e reduziu a sobrevivência dos cachorros, no período de aleitamento. Estes efeitos podem ser secundários à exposição dos cachorros ao fármaco, via leite e/ou toxicidade materna. A administração do darunavir em monoterapia ou em associação com ritonavir não afetou as funções após desmame. Foi observado um aumento da mortalidade e convulsões, em alguns ratos juvenis que receberam darunavir até aos 23 a 26 dias de idade. As exposições no plasma, fígado e cérebro foram consideravelmente maiores do que em ratos adultos após doses comparáveis em mg/kg entre os 5 e 11 dias de idade. Após o dia 23 de idade, a exposição foi comparável à dos ratos adultos. O aumento de exposição foi provável pelo menos em

parte devida à imaturidade do sistema enzimático metabolizante de fármacos em ratos juvenis. Nenhuma mortalidade relacionada com o tratamento se observou em ratos juvenis que receberam doses de 1000 mg/kg de darunavir (dose única) no dia 26 de idade ou com a dose de 500 mg/kg (dose repetida) do dia 23 ao dia 50 de idade e as exposições e perfis de toxicidade foram comparáveis aos observados em ratos adultos.

Darunavir com dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade, devido a incertezas nos graus de desenvolvimento da barreira hematoencefálica e das enzimas hepáticas no ser humano.

O potencial de carcinogenicidade do darunavir foi avaliado através da administração por intubação oral em ratinhos e ratos até 104 semanas. Foram administradas doses diárias de 150, 450 e 1.000 mg/kg aos ratinhos e de 50, 150 e 500 mg/kg aos ratos. Foram observados aumentos, relacionados com a dose, das incidências de adenomas e carcinomas hepatocelulares em machos e fêmeas de ambas as espécies. Verificou-se a ocorrência de adenomas das células foliculares da tiroide nos ratos machos. A administração de darunavir não provocou um aumento estatisticamente significativo na incidência de qualquer outro neoplasma benigno ou maligno em ratinhos ou ratos. Os tumores hepatocelulares e da tiroide observados em roedores são considerados de pouca relevância para o Homem. A administração repetida de darunavir em ratos causou indução das enzimas hepáticas microsossomais e aumentou a eliminação da hormona da tiroide, o que predispõe os ratos, mas não o Homem, a neoplasmas da tiroide. Nas doses testadas mais elevadas, as exposições sistémicas ao darunavir (baseadas na AUC) foram entre 0,4 e 0,7 vezes (ratinhos) e 0,7 e 1 vez (ratos) em relação às observadas no Homem, nas doses terapêuticas recomendadas.

Foram observadas alterações renais nos ratinhos (nefroze) e ratos (nefropatia crónica progressiva), após 2 anos de administração de darunavir a exposições iguais ou inferiores à do Homem.

O darunavir não foi mutagénico ou genotóxico na bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames), aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste do micronúcleo *in vivo* no ratinho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Crospovidona
Hidroxiopropilcelulose
Sílica coloidal anidra
Celulose microcristalina silicilada (celulose microcristalina; sílica coloidal anidra)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película:

Álcool polivinílico
Macrogol
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172) – apenas nos comprimidos revestidos por película de 400 mg
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Prazo de validade após primeira abertura: 3 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Para condições de conservação após a primeira abertura ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

comprimidos revestidos por película de 400 mg

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças, com exsicante:

- 30 comprimidos: 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película,
- 60 comprimidos: 2 frascos de 30 comprimidos revestidos por película,
- 90 comprimidos: 3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película,
- 180 comprimidos: 6 frascos de 30 comprimidos revestidos por película.

comprimidos revestidos por película de 800 mg

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças, com exsicante:

- 30 comprimidos: 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película,
- 90 comprimidos: 3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

400 mg comprimidos revestidos por película:

30 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1249/001
60 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1249/002
90 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1249/003
180 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1249/004

800 mg comprimidos revestidos por película:

30 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1249/009
90 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1249/010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de janeiro de 2018
Data da última renovação: 9 de novembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Darunavir Krka 600 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de darunavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimido revestido por película, castanho alaranjado, oval, biconvexo, com a inscrição “S2” numa das faces: Dimensões do comprimido: 19,5 x 10 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Darunavir Krka coadministrado com uma dose baixa de ritonavir é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento de doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) (ver secção 4.2).

Darunavir Krka 600 mg comprimidos pode ser usado para obter regimes de dose adequados (ver secção 4.2):

- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos previamente submetidos a terapêutica antirretroviral (TAR), incluindo aqueles com experiência terapêutica extensa.
- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes pediátricos a partir dos 3 anos de idade e com, pelo menos, 15 kg de peso corporal.

Quando se opta por iniciar o tratamento com darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, deve prestar-se particular atenção à história terapêutica de cada doente e aos padrões de mutações associados aos diferentes fármacos. Os testes genotípicos ou fenotípicos (quando disponíveis) e a história terapêutica devem orientar a utilização de darunavir (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um prestador de cuidados de saúde com experiência no tratamento da infeção pelo VIH. Após o início da terapêutica com darunavir, os doentes devem ser aconselhados a não alterar a dose, a forma de apresentação ou descontinuar o tratamento sem indicação do prestador de cuidados de saúde.

Posologia

Darunavir deve ser sempre administrado oralmente com uma dose baixa de ritonavir como potenciador farmacocinético, e em associação com outros medicamentos antirretrovirais. Dever-se-á, consequentemente, consultar o Resumo das Características do Medicamento de ritonavir, antes de instituir uma terapêutica com darunavir.

Os comprimidos revestidos por película de Darunavir Krka 600 mg não devem ser mastigados ou esmagados. Esta dosagem não é adequada para doses abaixo de 600 mg. Não é possível administrar todas as doses pediátricas com este medicamento. Estão disponíveis outras dosagens e formas

farmacêuticas contendo darunavir.

Doentes adultos previamente submetidos a TAR

A dose recomendada de darunavir é de 600 mg, duas vezes por dia, administrada com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, com alimentos. Darunavir Krka 600 mg comprimidos pode ser utilizado para obter regimes de dose de 600 mg, duas vezes por dia.

Doentes adultos sem TAR prévia

Para recomendação de doses em doentes sem TAR prévia consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Krka 400 mg e 800 mg comprimidos.

Doentes pediátricos sem TAR prévia (idade dos 3 aos 17 anos e com pelo menos 15 quilogramas de peso corporal)

A dose recomendada de darunavir e ritonavir em doentes pediátricos, em função do peso corporal, é fornecida na tabela abaixo.

Tabela 1. Dose recomendada de darunavir comprimidos e ritonavir para o tratamento de doentes pediátricos (dos 3 aos 17 anos) sem TAR prévia^a

Peso corporal (kg)	Dose
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg de darunavir/100 mg de ritonavir, uma vez por dia
≥ 30 kg a < 40 kg	675 mg de darunavir /100 mg de ritonavir, uma vez por dia
≥ 40 kg	800 mg de darunavir /100 mg, de ritonavir uma vez por dia

^a solução oral de ritonavir: 80 mg/ml

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR (idade dos 3 aos 17 anos e com pelo menos 15 kg de peso corporal)

Darunavir, duas vezes por dia, administrado com ritonavir e com alimentos é habitualmente recomendado.

Um regime de dose diária de darunavir com ritonavir, tomado com alimentos, pode ser utilizado em doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais, mas sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100 000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/L.

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A dose recomendada de darunavir com uma dose baixa de ritonavir para doentes pediátricos é baseado no peso corporal e não deverá ser superior à dose recomendada no adulto (600/100 mg, duas vezes por dia ou 800/100 mg uma vez por dia).

Tabela 2. Dose recomendada para o tratamento em doentes pediátricos submetidos previamente a TAR (3 a 17 anos) com darunavir comprimidos e ritonavir^a

Peso corporal (kg)	Dose (uma vez por dia com alimentos)	Dose
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg de darunavir /100 mg de ritonavir uma vez por dia	375 mg de darunavir /50 mg de ritonavir duas vezes por dia
≥ 30 kg a < 40 kg	675 mg de darunavir /100 mg de ritonavir uma vez por dia	450 mg de darunavir /60 mg de ritonavir duas vezes por dia
≥ 40 kg	800 mg de darunavir /100 mg de ritonavir uma vez por dia	600 mg de darunavir /100 mg de ritonavir duas vezes por dia

^a solução oral de ritonavir: 80 mg/ml

Nos doentes pediátricos com experiência prévia de TAR, é recomendada a realização de um teste genotípico do VIH. No entanto, quando a realização do teste genotípico do VIH não é possível, é recomendado um regime posológico de darunavir/ritonavir, uma vez por dia, para os doentes pediátricos sem experiência com inibidores da protease do VIH, e é recomendado um regime

posológico de duas vezes por dia, para os doentes pediátricos com experiência prévia com inibidores da protease do VIH.

Aconselhamento relativo à omissão de doses

Se uma dose diária de darunavir e/ou ritonavir foi omitida durante 6 horas após a hora em que habitualmente é tomado, deve recomendar-se ao doente que tome a dose prescrita de darunavir e ritonavir, com alimentos, assim que for possível. Caso se verifique que o doente não tomou a dose habitual passadas mais do que 6 horas sobre a hora recomendada da toma, o doente não deve tomar a dose omissa, e deve prosseguir com o esquema posológico inicial.

Esta recomendação baseia-se na semivida de 15 h de darunavir na presença de ritonavir e no intervalo de administração recomendado de aproximadamente 12 horas.

Se um doente vomitar dentro de 4 horas após a toma do medicamento, deve ser administrada outra dose de darunavir com ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se um doente vomitar mais de 4 horas após a toma do medicamento, o doente não necessita de tomar outra dose de darunavir com ritonavir até à próxima dose programada.

Populações especiais

Idosos

A informação disponível nesta população é limitada e, portanto, darunavir deve ser utilizado com precaução neste grupo etário (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

O darunavir é metabolizado pelo sistema hepático. Não é necessário efetuar ajuste na posologia em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), no entanto darunavir deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não existem dados de farmacocinética disponíveis em doentes com compromisso hepático grave. O compromisso hepático grave pode provocar um aumento da exposição ao darunavir e um agravamento do seu perfil de segurança. Assim, darunavir não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário efetuar ajustes posológicos em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Darunavir/ritonavir não deve ser utilizado em crianças com peso corporal inferior a 15 kg, dado que a dose para esta população não foi estabelecida num número suficiente de doentes (ver secção 5.1). Darunavir /ritonavir não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança (ver secções 4.4 e 5.3).

O regime posológico baseado no peso para darunavir e ritonavir é apresentado nas tabelas acima.

Gravidez e pós-parto

Não é necessário ajuste de dose de darunavir/ritonavir durante a gravidez e pós-parto.

Darunavir/ritonavir deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial (ver secções 4.4, 4.6 e 5.2).

Modo de administração

Os doentes devem ser instruídos a tomar darunavir com uma dose baixa de ritonavir até 30 minutos após terem terminado a refeição. O tipo de alimentos não afeta a exposição a darunavir (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

A administração concomitante da associação terapêutica rifampicina e darunavir com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.5).

A coadministração com o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.5).

A coadministração com produtos à base de plantas, contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.5).

A co-administração de darunavir com uma dose baixa de ritonavir, com substâncias ativas cuja depuração está altamente dependente do CYP3A e para as quais as elevadas concentrações plasmáticas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais. Estas substâncias ativas incluem por exemplo:

- alfuzosina
- amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- colquicina, quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal (ver secção 4.5)
- alcaloides da ergotamina (nomeadamente, di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprida
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindol (ver secção 4.5)
- triazolam, midazolam administrado por via oral (para midazolam administrado por via parentérica, ver precaução na secção 4.5)
- sildenafil - quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil
- sinvastatina, lovastatina e lomitapida (ver secção 4.5)
- ticagrelor (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aconselha-se a avaliação regular da resposta virológica. No caso de falta ou perda da resposta virológica, devem ser realizados testes de resistência.

Darunavir deve ser sempre administrado por via oral com uma dose baixa de ritonavir, como potenciador farmacocinético e em combinação com outros medicamentos antiretrovirais (ver secção 5.2). O Resumo das Características do Medicamento de ritonavir deve ser consultado antes de iniciar a terapêutica com darunavir.

O aumento da dose de ritonavir em relação ao que é recomendado na secção 4.2, não afetou significativamente as concentrações de darunavir. Não é recomendado alterar a dose de ritonavir.

Darunavir liga-se predominantemente à α 1-glicoproteína ácida. Esta ligação à proteína é dependente da concentração e indicativa da saturação da ligação. Portanto, o deslocamento da proteína de medicamentos altamente ligados à α 1-glicoproteína ácida não pode ser excluído (ver secção 4.5).

Doentes previamente tratados com TAR – dose única diária

Darunavir utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, utilizado em doentes previamente tratados com TAR não deve ser usado em doentes com uma ou mais

mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN VIH-1 $\geq 100\ 000$ cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células $\times 10^6/L$ (ver secção 4.2). Associações com regimes de base otimizados (OBRs) diferentes de ≥ 2 NRTIs não foram estudadas nesta população. Os dados disponíveis para doentes com VIH-1 de outros subtipos que não o B são limitados (ver secção 5.1).

População pediátrica

Não é recomendada a utilização de darunavir em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade ou com menos de 15 kg de peso corporal (ver secções 4.2 e 5.3).

Gravidez

Darunavir/ritonavir deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Aconselha-se precaução em mulheres grávidas com tratamento concomitante que possa diminuir ainda mais a exposição a darunavir (ver secção 4.5 e 5.2).

Idosos

Dada a informação limitada disponível sobre a utilização de darunavir em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, recomenda-se precaução na administração de darunavir em doentes idosos, considerando a maior frequência de casos de redução da função hepática e de doenças e outras terapêuticas concomitantes (ver secções 4.2 e 5.2).

Reações cutâneas graves

Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3063), têm sido notificadas reações cutâneas graves, que podem ser acompanhadas de febre e/ou elevação das transaminases, em 0,4% dos doentes. Têm sido notificados casos raros ($< 0,1\%$) de DRESS (Erupção Cutânea com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos) e de síndrome de Stevens-Johnson e, durante a experiência pós-comercialização, casos de necrose epidérmica tóxica e pustulose exantematosa aguda generalizada. Darunavir deve ser imediatamente interrompido se desenvolverem sinais ou sintomas de reações cutâneas graves. Estes podem incluir mas não estão limitados a erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou das articulações, vesículas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e/ou eosinofilia.

Em doentes já previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea ocorreu mais frequentemente em doentes tratados com regimes contendo darunavir/ritonavir+ raltegravir comparativamente aos doentes que foram tratados com darunavir/ritonavir sem raltegravir ou com raltegravir sem darunavir (ver secção 4.8).

O darunavir contém um grupo sulfonamida. Darunavir deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia à sulfonamida.

Hepatotoxicidade

Têm sido relatados casos de hepatite induzida por fármacos (p. ex. hepatite aguda, hepatite citolítica) com darunavir /ritonavir. Durante o programa de desenvolvimento clínico darunavir/ritonavir (N=3,063), foram notificados casos de hepatite em 0,5% dos doentes a receber terapêutica antirretroviral combinada com darunavir /ritonavir. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica B ou C ativa, têm um risco aumentado para alterações da função hepática, incluindo reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, por favor, consulte a informação do produto relevante para estes medicamentos.

Devem ser realizadas análises laboratoriais apropriadas antes do início da terapêutica com darunavir

/ritonavir e os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento.

Deve ser considerada a monitorização do aumento de AST/ALT nos doentes com hepatite crónica subjacente, cirrose, ou em doentes que apresentem valores elevados das transaminases antes do tratamento, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com darunavir /ritonavir.

Se houver evidência de aparecimento ou agravamento de disfunção hepática (incluindo elevação clinicamente significativa das enzimas hepáticas e/ou sintomas, tais como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, sensibilidade do fígado, hepatomegalia) em doentes a tomar darunavir /ritonavir, a interrupção ou suspensão do tratamento deve ser imediatamente considerada.

Doentes com condições clínicas coexistentes

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de darunavir não foram estabelecidas em doentes com alterações hepáticas graves, pelo que darunavir está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave. Devido a um aumento das concentrações plasmáticas de darunavir não ligado, darunavir deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromisso renal

Não são necessárias precauções especiais nem ajustes de dose de darunavir/ritonavir, em doentes com compromisso renal. Uma vez que o darunavir e o ritonavir apresentam uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, é improvável que sejam significativamente eliminados por hemodiálise ou por diálise peritoneal. Portanto, não são necessárias, nestes doentes, precauções especiais nem ajustes de dose (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes hemofílicos

Tem sido referido aumento dos casos de hemorragia, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em doentes com hemofilia tipo A e B tratados com Inibidores da Protease (IPs). Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com IPs foi mantido ou reinstituído quando houve suspensão da terapêutica. Tem sido sugerida a existência de uma relação causal, mas o mecanismo de ação não se encontra esclarecido. Os doentes hemofílicos deverão, portanto, estar informados sobre a possibilidade de se verificar aumento dos casos de hemorragia.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Osteonecrose

Embora a etiologia seja considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave, índice de massa corporal elevado), foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença avançada pelo VIH e/ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Os doentes devem ser aconselhados a procurar conselho médico se tiverem dores nas articulações, rigidez nas articulações ou dificuldade nos movimentos.

Síndrome inflamatória de reconstituição imune

Em doentes com infeção pelo VIH com imunodepressão grave aquando do início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas em fase assintomática ou residual provocando situações clínicas graves ou

agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações têm sido observadas nas primeiras semanas ou meses após a instituição da terapêutica antirretroviral combinada. São exemplos relevantes a retinite a citomegalovírus, as infeções sistémicas ou localizadas a micobactérias e a pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conhecido como *Pneumocystis carinii*). Deve proceder-se à avaliação de quaisquer sintomas inflamatórios e à instituição de terapêutica, quando necessário. Adicionalmente, foi observada a reativação de herpes simplex e herpes zoster, em ensaios clínicos com darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.8).

Interações medicamentosas

Vários estudos de interação foram realizados com darunavir em doses inferiores às recomendadas. Os efeitos da coadministração de medicamentos podem estar subestimados e a monitorização clínica da segurança pode estar indicada. Consultar a secção 4.5, para informação completa sobre interações com outros medicamentos.

A associação de efavirenz com darunavir potenciado uma vez por dia, pode resultar numa C_{min} subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com darunavir, deve ser usado um regime de darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.5).

Interações medicamentosas fatais ou potencialmente fatais têm sido notificadas em doentes tratados com colicicina e fortes inibidores do CYP3A e da glicoproteína-P (gp-P; ver secções 4.3 e 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com ritonavir

O darunavir e o ritonavir são inibidores do CYP3A, do CYP2D6 e da gp-P. A coadministração de darunavir/ritonavir com fármacos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A e/ou CYP2D6 ou transportados pela gp-P pode resultar num aumento da exposição sistémica a estes medicamentos, o que poderá potenciar ou prolongar os respetivos efeitos terapêuticos e reações adversas.

A administração concomitante de darunavir/ritonavir com medicamentos que têm metabolitos ativos formados pelo CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas desses metabolitos ativos, conduzindo a uma perda potencial do seu efeito terapêutico (consultar a tabela de interações abaixo).

Darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser associado com medicamentos cuja depuração seja altamente dependente do CYP3A e para os quais a elevação das concentrações plasmáticas está associada a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais (margem terapêutica estreita) (ver secção 4.3).

O efeito global no aumento da farmacocinética pelo ritonavir foi de aproximadamente 14 vezes na exposição sistémica de darunavir quando foi administrada, por via oral, uma dose única de 600 mg de darunavir em associação com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia. Portanto, darunavir só pode ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir como potenciador farmacocinético (ver secções 4.4 e 5.2).

Um estudo clínico que utilizou uma grande quantidade de medicamentos metabolizados pelos citocromos CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 demonstrou um aumento na atividade dos CYP2C9 e CYP2C19 e inibição da atividade do CYP2D6 na presença de darunavir/ritonavir, o que pode ser

atribuído à presença de dose baixa de ritonavir. A administração concomitante de darunavir e ritonavir com medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP2D6 (tais como flecainida, propafenona, metoprolol), pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, que pode aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e reações adversas. A administração concomitante de darunavir e ritonavir e medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C9 (como a varfarina) e CYP2C19 (como a metadona), pode resultar numa diminuição da exposição sistémica a esses medicamentos, que pode diminuir ou reduzir os seus efeitos terapêuticos.

Embora o efeito no CYP2C8 tenha sido apenas estudado *in vitro*, a administração concomitante de darunavir e ritonavir e medicamentos principalmente metabolizados pelo CYP2C8 (tais como, paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida), pode resultar numa diminuição na exposição sistémica a tais medicamentos, o que pode diminuir ou reduzir os seus efeitos terapêuticos.

O ritonavir inibe os transportadores glicoproteína-P, OATP1B1 e OATP1B3 e a coadministração com substratos destes transportadores pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes compostos (ex.: dabigatran etexilato, digoxina, estatinas e bosentano; consultar a Tabela de interações abaixo).

Medicamentos que afetam a exposição darunavir/ritonavir

Darunavir e ritonavir são metabolizados pelo CYP3A. É de esperar que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A aumentem a depuração do darunavir e ritonavir, resultando na diminuição das concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir (ex.: rifampicina, hiperico, lopinavir). A associação de darunavir e ritonavir com outros medicamentos que inibem o CYP3A, pode diminuir a depuração de darunavir e ritonavir, o que pode resultar no aumento nas concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir (ex.: indinavir, antifúngicos azóis, tais como o clotrimazol). Estas interações estão descritas na tabela de interações abaixo.

Tabela de interações

Interações entre darunavir/ritonavir e medicamentos antirretrovirais e não-antirretrovirais estão descritos no quadro abaixo. A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético é baseada num intervalo de confiança de 90% da relação geométrica média, sendo dentro ($\leftrightarrow$), abaixo ($\downarrow$) e acima ($\uparrow$) do intervalo de 80-125% (não determinado como “ND”).

Vários estudos de interação (indicados com # no quadro abaixo) foram realizados com doses mais baixas de darunavir do que as recomendadas ou com um diferente regime posológico (ver secção 4.2 Posologia). Os efeitos nos medicamentos coadministrados podem, assim, estar subestimados, podendo estar indicada a monitorização clínica de segurança.

A lista abaixo de exemplos de interações fármaco-fármaco não é exaustiva e, como tal, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento de cada fármaco que é coadministrado com darunavir relativamente a via de metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas no que se refere à coadministração.

Tabela 3. Interações e doses recomendadas com outros medicamentos

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Alteração geométrica média (%)	Recomendações para coadministração
ANTIRRETROVIRAIS PARA O VIH		
<i>Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C_{24h} $\downarrow$ 38% dolutegravir C_{max} $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Utilizando comparações de estudo	Darunavir coadministrado com com uma dose baixa de ritonavir e e dolutegravir pode ser utilizado sem ajuste de dose.

	cruzadas para dados farmacocinéticos históricos	
Raltegravir	Alguns ensaios clínicos sugerem que raltegravir pode provocar uma redução moderada das concentrações plasmáticas de darunavir.	Atualmente, o efeito de raltegravir nas concentrações plasmáticas de darunavir não parece ser clinicamente relevante. Darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir e raltegravir podem ser utilizados sem ajustes de dose.
Análogos nucleo(s)ídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)		
Didanosina 400 mg, uma vez por dia	didanosina AUC ↓ 9% didanosina C _{min} ND didanosina C _{máx} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{máx} ↔	Darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir e didanosina podem ser utilizados, sem ajustes posológicos. A didanosina é para ser administrada com o estômago vazio, por isso deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas depois da administração de darunavir /ritonavir, com alimentos.
Tenofovir disoproxil 245 mg, uma vez por dia	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{máx} ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C _{min} ↑ 24% # darunavir C _{máx} ↑ 16% (↑ tenofovir resultado do efeito no transporte MDR-1 nos túbulos renais)	A monitorização da função renal pode estar indicada quando darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir é coadministrado com tenofovir disoproxil, particularmente em doentes com doença renal ou sistêmica, ou em doentes medicados com agentes nefrotóxicos.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida é 200/10 mg, uma vez por dia, quando utilizada com darunavir com dose baixa de ritonavir.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	Não foi estudado. Com base nas diferentes vias de eliminação dos outros NRTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, que são essencialmente excretados por via renal, e abacavir para os quais o metabolismo não é mediado pelo CYP450, não é previsível a ocorrência de interações medicamentosas entre estes fármacos e darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir.	Darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir pode ser utilizado com este NRTI sem ajuste posológico.
Análogos não nucleo(s)ídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg, uma vez por dia	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{máx} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↓ 31% # darunavir C _{máx} ↓ 15%	Está indicada a monitorização clínica para a toxicidade do sistema nervoso central, associada com o aumento na exposição ao efavirenz quando darunavir associado com uma

	(↑ efavirenz resultado da inibição de CYP3A) (↓ darunavir resultado da indução do CYP3A)	dose baixa de ritonavir é coadministrado com efavirenz. A associação de efavirenz com darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, pode resultar numa C_{min} subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com darunavir /ritonavir, deve ser usado um regime de darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4).
Etravirina 100 mg, duas vezes por dia	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C_{min} ↓ 49% etravirina C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	A associação de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e 200 mg de etravirina, duas vezes por dia, pode ser utilizada sem ajustes posológicos.
Nevirapina 200 mg, duas vezes por dia	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C_{min} ↑ 47% nevirapina C_{max} ↑ 18% # darunavir: as concentrações foram consistentes com os dados existentes (↑ nevirapina resultado da inibição do CYP3A)	A associação de darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e nevirapina pode ser utilizada sem ajustes posológicos.
Rilpivirina 150 mg, uma vez por dia	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C_{min} ↑ 178% rilpivirina C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	Darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir e rilpivirina podem ser utilizados sem ajustes posológicos.
<i>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – sem coadministração adicional de uma dose baixa de ritonavir†</i>		
Atazanavir 300 mg, uma vez por dia	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: comparação de atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez por dia vs. atazanavir 300 mg, uma vez por dia em associação com darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia, em associação com atazanavir 300 mg, uma vez por dia.	A associação de darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e atazanavir pode ser utilizada sem ajustes posológicos.
Indinavir 800 mg, duas vezes por dia	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ # darunavir AUC ↑ 24% # darunavir C_{min} ↑ 44% # darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: comparação de indinavir/ritonavir 800/100 mg,	Quando utilizado em coadministração com darunavir associado com uma dose baixa de ritonavir, em casos de intolerância, pode ser necessário um ajuste da dose de indinavir de 800 mg, duas vezes por dia, para 600 mg, duas vezes por dia.

	duas vezes por dia vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com indinavir 800 mg, duas vezes por dia.	
Saquinavir 1000 mg, duas vezes por dia	[#] darunavir AUC ↓ 26% [#] darunavir C _{min} ↓ 42% [#] darunavir C _{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C _{min} ↓ 18% saquinavir C _{max} ↓ 6% Saquinavir: comparação de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg, duas vezes por dia vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com saquinavir 1.000 mg duas vezes por dia.	Não se recomenda a coadministração de darunavir, associado com uma dose baixa de ritonavir, com saquinavir.
<i>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – com coadministração de uma dose baixa de ritonavir†</i>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C _{min} ↓ 51%‡ darunavir C _{max} ↓ 21%‡	Devido a uma diminuição de 40% na exposição de darunavir (AUC), não se estabeleceram doses de associação adequadas. Assim, está contraindicada a utilização concomitante de darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir e o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg, duas vezes por dia	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% ‡ baseado nos valores de dose não normalizados	
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES CCR5		
Maraviroc 150 mg, duas vezes por dia	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% as concentrações de darunavir/ritonavir foram consistentes com os dados existentes.	A dose de maraviroc deve ser de 150 mg, duas vezes por dia quando coadministrado com darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir.
ANTAGONISTAS DOS ADRENORECEPTORES- α1		
Alfuzosina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que darunavir aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina (inibição do CYP3A)	A coadministração de darunavir potenciado e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3).
ANESTÉSICOS		
Alfentanilo	Não foi estudado. O metabolismo do alfentanilo é mediado via CYP3A, e como tal pode ser inibido pelo darunavir	O uso concomitante com darunavir e doses baixas de ritonavir pode requerer uma redução da dose de alfentanilo

	coadministrado com doses baixas de ritonavir.	e monitorização para os riscos de depressão respiratória prolongada ou retardada.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenona Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina	Não foi estudado. É expectável que darunavir aumente as concentrações plasmáticas destes antiarrítmicos (inibição do CYP3A).	É recomendada precaução e monitorização da concentração terapêutica, se disponível, quando estes antiarrítmicos são administrados concomitantemente com darunavir com doses baixas de ritonavir. Darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir e amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ou ranolazina é contraindicado. (ver secção 4.3).
Digoxina 0,4 mg dose única	digoxina AUC ↑ 61% digoxina C _{min} ND digoxina C _{máx} ↑ 29% (↑ digoxina resultado da provável inibição da gp-P)	Como a digoxina tem uma margem terapêutica estreita, recomenda-se prescrever inicialmente a dose mais baixa no caso de a digoxina ser administrada a doentes sob terapêutica com darunavir/ritonavir. A dose de digoxina deve ser cuidadosamente titulada, a fim de se obter o efeito clínico desejado, enquanto se avalia o estado clínico global do indivíduo.
ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina 500 mg, duas vezes por dia	Claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C _{min} ↑ 174% claritromicina C _{máx} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↑ 1% # darunavir C _{máx} ↓ 17% Não se detetaram concentrações do metabolito 14-OH-claritromicina, quando associado com darunavir /ritonavir. (↑ claritromicina resultado da inibição do CYP3A e possível inibição da gpP)	Deve ter-se precaução quando a claritromicina é associada com darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir. Para doentes com compromisso renal, a dose recomendada deve ser consultada no Resumo das Características do Medicamento da claritromicina.
ANTICOAGULANTE/INIBIDOR DA AGREGAÇÃO PLAQUETAR		
Apixabano Rivaroxabano	Não foi estudado. A coadministração de darunavir potenciado com estes anticoagulantes pode aumentar a concentração do anticoagulante. (CYP3A e/ou inibição da gp-P).	A administração de darunavir potenciado com um anticoagulante oral directo (ACOD) que seja metabolizado pelo CYP3A4 e transportado pela gp-P não é recomendada uma vez que pode levar a um risco aumentado de hemorragia.
Dabigatrano etexilato Edoxabano	dabigatrano etexilato (150 mg): darunavir/ritonavir 800/100 mg dose única: dabigatrano AUC ↑ 72%	Darunavir/ritonavir: A monitorização clínica e/ou a redução de dose do ACOD deve ser considerada quando um

Ticagrelor Clopidogrel	dabigatrano C _{max} ↑ 64% darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia: dabigatrano AUC ↑ 18% dabigatrano C _{max} ↑ 22%	ACOD transportado pela gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com darunavir/ritonavir.
	Com base em considerações teóricas, a administração concomitante de darunavir potenciado com ticagrelor pode aumentar as concentrações de ticagrelor (CYP3A e/ou inibição da glicoproteína P). Não foi estudado. É esperado que a administração concomitante de clopidogrel com darunavir potenciado diminua a concentração plasmática do metabolito ativo de clopidogrel, que pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidogrel.	A administração concomitante de darunavir potenciado com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3). A administração concomitante de clopidogrel com darunavir potenciado não é recomendada. Recomenda-se a utilização de outros antiplaquetários não afetados pela inibição ou indução do CYP (ex.: prasugrel).
Varfarina	Não foi estudado. As concentrações de varfarina poderão ser afetadas quando coadministrada com darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir.	Recomenda-se monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é associada ao darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir.
ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudado. É esperado que o fenobarbital e a fenitoína diminuam as concentrações plasmáticas do darunavir e do seu fármaco-potenciador. (indutores das enzimas CYP450)	Darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em associação com estes medicamentos.
Carbamazepina 200 mg, duas vezes por dia	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C _{min} ↑ 54% carbamazepina C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Não são necessários ajustes na dose de darunavir /ritonavir. Se houver necessidade de associar darunavir /ritonavir e carbamazepina, os doentes devem ser monitorizados para potenciais acontecimentos adversos relacionados com a carbamazepina. As concentrações de carbamazepina devem ser monitorizadas e a sua dose deve ser titulada para uma resposta adequada. Com base nestes resultados, pode ser necessário reduzir a dose de carbamazepina em 25% a 50%, na presença de darunavir /ritonavir.
Clonazepam	Não foi estudado. A administração concomitante de clonazepam com darunavir potenciado pode aumentar	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra

	as concentrações de clonazepam. (inibição do CYP3A)	concomitantemente darunavir potenciado com clonazepam.
ANTIDEPRESSIVOS		
Paroxetina 20 mg uma vez por dia Sertralina 50 mg uma vez por dia Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C_{min} ↓ 37% paroxetina C_{max} ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C_{min} ↓ 49% sertralina C_{max} ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↓ 6% # darunavir C_{max} ↔ A utilização concomitante de darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir, com estes antidepressivos pode aumentar as concentrações do antidepressivo. (inibição CYP2D6 e/ou da CYP3A).	Se os antidepressivos são coadministrados com darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir, a abordagem recomendada é uma titulação da dose do antidepressivo com base numa avaliação clínica da resposta antidepressiva. Além disso, os doentes a fazer uma dose estável destes antidepressivos, e que iniciaram tratamento com darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir devem ser monitorizados para resposta antidepressiva. Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessário ajuste de dose do antidepressivo caso estes antidepressivos sejam utilizados com darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir.
ANTIEMÉTICOS		
Domperidona	Não foi estudado.	É contraindicada a coadministração de darunavir potenciado com domperidona.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol	Não foi estudado. O ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas do voriconazol. (indução das enzimas CYP450)	Voriconazol não deve ser coadministrado com darunavir coadministrado com doses baixas de ritonavir, exceto se a avaliação da relação benefício/risco justificar a utilização de voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	Não foi estudado. Darunavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de antifúngicos e o posaconazol isavuconazol, itraconazol ou fluconazol pode aumentar as concentrações de darunavir. (Inibição do CYP3A e da gp-P) Não foi estudado. A utilização sistémica concomitante de clotrimazol e darunavir coadministrado em associação com uma dose baixa de ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou clotrimazol. darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (com base no modelo farmacocinético	Recomenda-se precaução e monitorização clínica. Quando é necessária coadministração, a dose diária de itraconazol não deve exceder os 200 mg.

	populacional)	
MEDICAMENTOS ANTIGOTA		
Colquicina	Não foi estudado. A utilização concomitante de colquicina e darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, pode aumentar a exposição à colquicina. (inibição do CYP3A e/ou da gp-P)	Recomenda-se uma redução da dose de colquicina ou a interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal, se necessitarem de tratamento com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir. Em doentes com compromisso renal ou hepático, a colquicina com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir está contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4).
ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 doses em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas	arteméter AUC ↓ 16% arteméter C_{min} ↔ arteméter C_{max} ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% dihidroartemisinina C_{min} ↔ dihidroartemisinina C_{max} ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C_{min} ↑ 126% lumefantrina C_{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13% darunavir C_{max} ↔	A combinação de darunavir e arteméter/lumefantrina pode ser usada sem ajustes de dose; contudo, devido ao aumento da exposição da lumefantrina, a combinação deve ser utilizada com precaução.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Não foi estudado. A rifapentina e a rifampicina são indutores potentes do CYP3A e foi demonstrado que provoca uma diminuição acentuada nas concentrações de outros inibidores da protease, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. (indutor das enzimas do CYP450). Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas com rifampicina.	A combinação de rifapentina e darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não está recomendada. Está contraindicada a administração concomitante da associação terapêutica rifampicina e darunavir com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.3).
Rifabutina 150 mg, uma vez em dias alternados,	rifabutina AUC ^{**} ↑ 55% rifabutina C_{min} ^{**} ↑ ND rifabutina C_{max} ^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ^{**} Soma das moléculas ativas da rifabutina (metabólitos da família da substância ativa + metabólito 25-O- desacetilo) O estudo de interação demonstrou uma exposição sistémica diária comparável, para a rifabutina, entre o tratamento com 300 mg, uma vez por dia, sozinho e com 150 mg, uma	Uma redução da dose da rifabutina para 75% da dose habitual de 300 mg/dia (isto é, rifabutina a 150 mg uma vez em dias alternados) e o aumento da monitorização dos acontecimentos adversos relacionados com a rifabutina justifica-se em doentes em tratamento com a associação darunavir coadministrado com ritonavir. No caso de problemas de segurança, deve ser considerado um aumento adicional do intervalo entre as doses para a rifabutina e/ou

Risperidona Tioridazina Lurasidona Pimozida Sertindol	darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (inibição do CYP3A, CYP2D6 e/ou da gp-P)	redução de dose destes medicamentos, quando coadministrado com darunavir com uma dose baixa de ritonavir. A administração concomitante de darunavir potenciado com lurasidona, pimozida ou sertindol é contraindicada (ver secção 4.3).
β-BLOQUEADORES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Não foi estudado. É expectável que darunavir aumente as concentrações plasmáticas destes β- bloqueadores. (inibição do CYP2D6)	Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir é administrado concomitantemente com betabloqueadores. Deve ser considerada uma dose menor de betabloqueador.
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO		
Amlodipina	Não foi estudado. É expectável que darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir aumente as concentrações plasmáticas destes bloqueadores dos canais de cálcio. (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6).	Recomenda-se monitorização dos efeitos terapêuticos e reações adversas quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir.
CORTICOSTEROIDES		
Corticosteroides principalmente metabolizados pelo CYP3A (incluindo betametasona, Budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona)	Fluticasona: Num ensaio clínico onde foi administrado a indivíduos saudáveis, ritonavir 100 mg cápsulas, duas vezes ao dia, com 50 µg de propionato de fluticasona intranasal, 4 vezes ao dia e durante 7 dias, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis intrínsecos de cortisol diminuíram aproximadamente 86% (intervalo de confiança de 90%, 82-89%). Quando a fluticasona é inalada, é esperado o aumento dos seus efeitos. Efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo a síndrome de Cushing ou supressão suprarrenal, foram notificados em doentes a receber ritonavir e fluticasona inalada ou administrada por via intranasal; Não são ainda conhecidos os efeitos do aumento da exposição sistémica da fluticasona, nos níveis plasmáticos do ritonavir. Outros corticosteroides: Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem ser aumentadas com a coadministração de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, resultando na	A utilização concomitante de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e corticosteroides (todas as vias de administração) que são metabolizados pelo CYP3A podem aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistémicos dos corticosteroides incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal. A coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A não é recomendada exceto se o potencial benefício para o doente for superior ao risco, neste caso os doentes deverão ser monitorizados relativamente aos efeitos sistémicos dos corticosteroides. Devem ser considerados corticosteroides alternativos menos dependentes do metabolismo do CYP3A ex. beclometasona, particularmente para utilização a longo prazo.

	redução das concentrações de cortisol sérico.	
Dexametasona (sistémica)	Não foi estudado. A dexametasona pode reduzir a exposição ao darunavir. (indutor do CYP3A)	A dexametasona deve ser utilizada com precaução quando administrada em associação com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA		
Bosentano	Não foi estudado. A utilização concomitante de bosentano e darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir pode aumentar a concentração plasmática de bosentano. É expectável que o bosentano diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou do seu fármaco-potenciador. (indução do CYP3A)	Quando administrado concomitantemente com darunavir A e doses baixas de ritonavir, a tolerabilidade dos doentes ao bosentano deve ser monitorizada.
ANTIVÍRICOS DE AÇÃO DIRETA SOBRE O VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)		
<i>Inibidores da protease NS3-4^a</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir pode aumentar a exposição ao grazoprevir. (inibição do CYP3A e OATP1B)	A utilização concomitante de darunavir com uma dose baixa de ritonavir e elbasvir/grazoprevir é contraindicada (ver secção 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Tendo por base considerações teóricas, darunavir potenciado pode aumentar a exposição a glecaprevir e pibrentasvir. (inibição da gp-P, BCRP e/ou OATP1B1/3)	Não é recomendado o uso concomitante de darunavir potenciado com glecaprevir/pibrentasvir.
PRODUTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Não foi estudado. É de esperar que o hipericão diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir. (indutor do CYP450)	Darunavir com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado concomitantemente com produtos que contenham hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) (ver secção 4.3). Se um doente já estiver a tomar hipericão, interrompa a administração de hipericão e se possível, verifique a carga viral. A exposição ao darunavir (e também a exposição a ritonavir) pode aumentar ao interromper a administração do hipericão. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento com o hipericão.
INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE		
Lovastatina Sinvastatina	Não foi estudado. É de esperar que a lovastatina e a sinvastatina apresentem aumentos marcados das concentrações plasmáticas quando coadministradas com darunavir com uma dose baixa de ritonavir.	O aumento das concentrações plasmáticas de lovastatina ou sinvastatina poderá causar miopatia, incluindo rabdomiólise. É contraindicada a utilização

	(inibição do CYP3A)	concomitante de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, com lovastatina e sinvastatina (ver secção 4.3).
Atorvastatina 10 mg, uma vez por dia	atorvastatina AUC ↑ 3-4 vezes atorvastatina C _{min} ↑ ≈5.5-10 vezes atorvastatina C _{máx} ↑ ≈2 vezes # darunavir/ritonavir	Quando se pretende administrar atorvastatina com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de atorvastatina de 10 mg, uma vez por dia. A dose de atorvastatina poderá ser gradualmente aumentada em função da resposta clínica.
Pravastatina 40 mg dose única	pravastatina AUC ↑ 81% [¶] pravastatina C _{min} ND pravastatina C _{máx} ↑ 63% [¶] um aumento até 5 vezes foi verificado num subgrupo limitado de indivíduos	Quando é necessário administrar pravastatina com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de pravastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
Rosuvastatina 10 mg uma vez por dia	rosuvastatina AUC ↑ 48% [¶] rosuvastatina C _{máx} ↑ 144% [¶] [¶] baseado em resultados publicados com darunavir/ritonavir	Quando é necessário administrar rosuvastatina com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de rosuvastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
OUTROS AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS		
Lomitapida	Com base em considerações teóricas, é expectável que darunavir potenciado aumente a exposição da lomitapida quando co-administrado. (inibição do CYP3A)	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3)
ANTAGONISTAS DO RECETOR- H₂		
Ranitidina 150 mg, duas vezes por dia	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{máx} ↔	Darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, pode ser coadministrado com antagonistas do recetor-H ₂ sem necessidade de ajustes posológicos.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus Everolímus	Não foi estudado. A exposição a estes imunossuppressores aumentará quando estes fármacos são coadministrados com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir. (inibição do CYP3A)	Deve proceder-se à monitorização dos níveis terapêuticos do fármaco imunossupressor quando ocorrer esta coadministração. A administração concomitante de everolímus e darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não está

		recomendada.
BETA AGONISTAS INALADOS		
Salmeterol	Não foi estudado. A utilização concomitante de salmeterol e darunavir com uma dose baixa de ritonavir pode aumentar a concentração plasmática de salmeterol.	Não é recomendado o uso concomitante de salmeterol e darunavir com uma dose baixa de ritonavir. A associação com salmeterol pode resultar no aumento do risco de acontecimentos adversos cardiovasculares, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA A OPIÁCEOS		
Metadona Dose individual com intervalo de 55 mg a 150 mg, uma vez por dia	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C _{min} ↓ 15% R(-) metadona C _{max} ↓ 24%	Não são necessários ajustes na dose de metadona, quando for iniciada a coadministração com darunavir/ritonavir. Contudo, poderá ser necessário aumento de dose de metadona quando a administração concomitante tiver uma duração mais longa, devido à indução do metabolismo pelo ritonavir. Assim, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção poderá ter que ser ajustada, para alguns doentes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg–16/4 mg, uma vez por dia	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona C _{min} ND naloxona C _{max} ↔	Não foi estabelecida a relevância clínica do aumento dos parâmetros farmacocinéticos da norbuprenorfina. O ajuste posológico da buprenorfina poderá não ser necessário quando coadministrada com darunavir /ritonavir, mas é recomendada uma monitorização clínica cuidadosa dos sinais de toxicidade de opiáceos.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Com base em considerações teóricas, darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática destes analgésicos (inibição do CYP2D6 e/ou do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente darunavir potenciado com estes analgésicos.
CONTRACETIVOS HORMONAIS		
Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg uma vez por dia) Etinilestradiol Noretisterona 35 µg/1 mg, uma vez por dia	Não foi estudado com darunavir/ritonavir. etinilestradiol AUC ↓ 44%^β etinilestradiol C_{min} ↓ 62%^β etinilestradiol C_{max} ↓ 32%^β noretisterona AUC ↓ 14%^β noretisterona C_{min} ↓ 30%^β	Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir é coadministrado com um medicamento contendo drospirenona devido ao potencial para hipercaliémia. Devem utilizar-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando se coadministram contraceptivos contendo estrogénios com darunavir e uma dose baixa de

	noretisterona $C_{\text{máx}} \leftrightarrow \beta$ β com darunavir/ritonavir	ritonavir. Doentes a utilizar estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser monitorizados para deteção de sinais de deficiência de estrogénios.
ANTAGONISTA OPIÓIDE		
Naloxegol	Não foi estudado.	A coadministração darunavir potenciado e naloxegol é contraindicada.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE DE TIPO 5 (PDE-5)		
Para o tratamento da disfunção erétil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Num ensaio de interação[#], observou-se uma exposição sistémica comparável ao sildenafil após a administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil isoladamente e de uma dose única de 25 mg de sildenafil coadministrada com darunavir com uma dose baixa de ritonavir.	A combinação de avanafil e darunavir com uma dose baixa de ritonavir está contraindicada (ver secção 4.3). Recomenda-se precaução ao utilizar outros inibidores da fosfodiesterase de tipo 5, para o tratamento da disfunção erétil, concomitantemente com darunavir com uma dose baixa de ritonavir. Caso esteja indicada a utilização concomitante de darunavir uma dose baixa de ritonavir, com sildenafil, vardenafil ou tadalafil, recomenda-se a administração de sildenafil numa dose única máxima de 25 mg em 48 horas, vardenafil numa dose única máxima de 2,5 mg dose em 72 horas ou tadalafil numa dose única máxima de 10 mg em 72 horas.
Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar Sildenafil Tadalafil	Não foi estudado. A utilização de sildenafil ou tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar concomitantemente com darunavir com uma dose baixa de ritonavir, pode aumentar a concentração plasmática de sildenafil ou tadalafil. (inibição do CYP3A)	Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz de sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar administrado em associação com darunavir com uma dose baixa de ritonavir. Há um potencial para o aumento de acontecimentos adversos associados ao sildenafil (incluindo perturbações visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). Portanto, é contraindicada a administração de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e sildenafil, quando usado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3). Não é recomendada a administração de tadalafil, para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, em associação com darunavir e uma dose baixa de

		ritonavir.
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
Omeprazol 20 mg, uma vez por dia	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir com uma dose baixa de ritonavir, pode ser coadministrado com inibidores da bomba de protões sem necessidade de ajustes posológicos.
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parentérico) Zolpidem	Não foi estudado. Os sedativos /hipnóticos são extensivamente metabolizados pelo CYP3A. A coadministração com darunavir /ritonavir pode causar um aumento significativo na concentração destes medicamentos. Se midazolam parentérico é coadministrado com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, pode causar um grande aumento na concentração desta benzodiazepina. Os dados da utilização concomitante de midazolam parentérico com outros inibidores da protease sugerem um possível aumento de 3- 4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam.	Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir é administrado concomitantemente com estes sedativos/hipnóticos, devendo ser considerada uma dose mais baixa destes sedativos/hipnóticos. A administração concomitante de darunavir com uma baixa dose de ritonavir e triazolam é contraindicada. A administração concomitante de darunavir com uma baixa dose de ritonavir e com midazolam oral é contraindicada (ver secção 4.3); portanto, recomenda-se precaução quando darunavir com uma baixa dose de ritonavir for coadministrado com midazolam parentérico.
Midazolam (oral) Triazolam		Se o midazolam parentérico for administrado concomitantemente com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, tal deve ser realizado numa unidade de cuidados intensivos ou em condições equivalentes, que assegurem monitorização clínica rigorosa e atenção médica apropriada em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve considerar-se um ajuste da dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam. Darunavir em associação com uma dose baixa de ritonavir com triazolam ou midazolam

		oral está contraindicado (ver secção 4.3)
TRATAMENTO PARA A EJACULAÇÃO PRECOCE		
Dapoxetina	Não foi estudado.	A coadministração de darunavir potenciado com dapoxetina é contraindicada.
MEDICAMENTOS UROLÓGICOS		
Fesoterodina Solifenacina	Não foi estudado.	Utilizar com precaução. Monitorizar as reações adversas a fesoterodina ou solifenacina, pode ser necessária a redução de dose de fesoterodina ou de solifenacina.

Os estudos foram realizados com doses de darunavir mais baixas do que as recomendadas ou com dosagens diferentes (ver secção 4.2 Posologia)

† Não foi estabelecida a eficácia e segurança da utilização de darunavir com 100 mg de ritonavir e qualquer outro IP do VIH (por ex.: (fos)amprenavir e tipranavir) em doentes com VIH. De acordo com as atuais normas orientadoras de tratamento, não é geralmente recomendado o duplo tratamento com inibidores da protease.

‡ O estudo foi realizado com tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Regra geral, quando decidir utilizar um agente antirretroviral para o tratamento de uma infeção pelo VIH em mulheres grávidas e consequentemente, para reduzir o risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido, os dados em animais, bem como a experiência clínica em mulheres grávidas devem ser tidos em consideração.

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre a evolução da gravidez com darunavir na mulher grávida. Os estudos realizados em animais não indicam efeitos nefastos diretos no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Amamentação

Desconhece-se se darunavir é excretado no leite humano. Os estudos realizados no rato demonstraram que darunavir é excretado no leite e doses elevadas (1000 mg/kg/dia) causaram toxicidade da descendência.

Devido ao potencial para reações adversas em lactentes amamentados, as mulheres deverão ser aconselhadas a não amamentar se estiverem a ser tratadas com Darunavir Krka.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, é recomendado que mulheres que vivem com VIH não amamentem.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de darunavir na fertilidade. Não foi demonstrado qualquer efeito de darunavir sobre o acasalamento ou a fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de darunavir em associação com ritonavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Foram, no entanto, referidos casos de tonturas em alguns

doentes durante o tratamento com regimes contendo darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, pelo que se deverá ter presente este facto ao avaliar a capacidade do doente conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento clínico (N=2613 indivíduos previamente tratados que iniciaram a terapêutica com darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia), 51,3% dos indivíduos tiveram pelo menos uma reação adversa. O tempo de tratamento total médio foi 95,3 semanas. As reações adversas mais frequentemente relatadas nos estudos clínicos e como notificações espontâneas são diarreia, náuseas, erupção cutânea, cefaleia e vômitos. As reações adversas graves mais frequentes são falência renal aguda, enfarte do miocárdio, síndrome inflamatória de reativação imunológica, trombocitopenia, osteonecrose, diarreia, hepatite e pirexia.

Na análise às 96 semanas, o perfil de segurança de darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia em indivíduos não submetidos a tratamento prévio foi semelhante ao observado para darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia em indivíduos previamente tratados, exceto para os casos de náusea, que foram observados mais frequentemente em indivíduos não submetidos a tratamento prévio. Tal foi devido aos casos de náusea de intensidade ligeira. Não foram identificadas novas questões de segurança na análise às 192 semanas em indivíduos não submetidos a tratamento prévio, nos quais a duração média de tratamento de darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, foi de 162,5 semanas.

Tabela de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgão (CSO) e categoria de frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência. As categorias de frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) e desconhecidos (a frequência não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4. Reações adversas observadas com darunavir/ritonavir em estudos clínicos e pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA Categorias de frequência	Reação adversa
<i>Infeções e infestações</i>	
Pouco frequentes	herpes simplex
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Pouco frequentes	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raros	aumento do número de eosinófilos
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária, hipersensibilidade (ao fármaco)
<i>Doenças endócrinas</i>	
Pouco frequentes	hipotireoidismo, aumento dos níveis sanguíneos da hormona estimuladora da tireoide
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Frequentes	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia

Pouco frequentes	gota, anorexia, diminuição do apetite, perda de peso, aumento de peso, hiperglicemia, resistência à insulina, diminuição da lipoproteína de densidade elevada, aumento do apetite, polidipsia, aumento dos níveis sanguíneos da desidrogenase láctica
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	insónias
Pouco frequentes	depressão, desorientação, ansiedade, alterações do sono, sonhos anormais, pesadelos, diminuição da libido
Raros	estado confusional, alteração do humor, agitação
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	cefaleias, neuropatia periférica, tonturas
Pouco frequentes	letargia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, perturbação da atenção, falta de memória, sonolência
Raros	síncope, convulsões, ageusia, perturbação do ritmo de sono
<i>Afeções oculares</i>	
Pouco frequentes	hiperemia conjuntival, olho seco
Raros	perturbação visual
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	
Pouco frequentes	vertigens
<i>Cardiopatias</i>	
Pouco frequentes	enfarte do miocárdio, angina de peito, prolongamento do intervalo QT, taquicardia
Raros	enfarte agudo do miocárdio, bradicardia sinusal, palpitações
<i>Vasculopatias</i>	
Pouco frequentes	hipertensão, rubor
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Pouco frequentes	dispneia, tosse, epistaxis, irritação na garganta
Raros	rinorreia
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	diarreia
Frequentes	vómitos, náuseas, dor abdominal, aumento da amilase sanguínea, dispepsia, distensão abdominal, flatulência
Pouco frequentes	pancreatite, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto abdominal, obstipação, aumento da lipase, eructação, disestesia oral
Raros	estomatite, hematemese, queilite, lábio seco, língua saburrosa
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Frequentes	aumento da alanina aminotransferase
Pouco frequentes	hepatite, hepatite citolítica, esteatose hepática, hepatomegalia, aumento das transaminases, aumento da aspartato aminotransferase, aumento dos níveis sanguíneos da bilirrubina, aumento dos níveis sanguíneos da fosfatase alcalina, aumento da gama-glutamyltransferase
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e pruriginosa), prurido

Pouco frequentes	angioedema, erupção cutânea generalizada, dermatite alérgica, urticária, eczema, eritema, hiperhidrose, sudorese noturna, alopecia, acne, pele seca, pigmentação ungueal
Raros	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite seborreica, lesão da pele, xeroderma
Desconhecidos	necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Pouco frequentes	mialgia, osteonecrose, espasmos musculares, fraqueza muscular, artralgia, dor nas extremidades, osteoporose, aumento da creatinafosfoquinase sanguínea
Raros	rigidez musculoesquelética, artrite, rigidez nas articulações
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Pouco frequentes	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, nefrolitíase, aumento da creatinina sanguínea, proteinúria, bilirrubinúria, disúria, noctúria, polaquiúria
Raros	diminuição da depuração renal da creatinina
Raros	nefropatia por cristais [§]
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
Pouco frequentes	disfunção erétil, ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	astenia, fadiga
Pouco frequentes	pirexia, dor no peito, edema periférico, mal-estar, sentir-se quente, irritabilidade, dor
Raros	arrepios, sensação anormal, xerose

[§] reação adversa identificada num cenário pós-comercialização. De acordo com a diretriz no Resumo das Características do Medicamento (Revisão 2, setembro de 2009), a frequência desta reação adversa num cenário pós-comercialização foi determinada utilizando a "Regra de 3".

Descrição de reações adversas selecionadas

Erupção cutânea

Em estudos clínicos, os casos de erupção cutânea foram maioritariamente ligeiros a moderados, ocorrendo frequentemente ao longo das primeiras quatro semanas de tratamento e resolvendo-se com a continuação do tratamento. Nos casos de reações cutâneas graves ver a respetiva advertência na secção 4.4.

Durante o programa de desenvolvimento clínico de raltegravir no tratamento de doentes previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea, independentemente da causalidade, foi mais frequentemente observada com regimes contendo darunavir/ritonavir + raltegravir comparativamente com aqueles que continham darunavir/ritonavir sem raltegravir ou raltegravir sem darunavir/ritonavir. A erupção cutânea considerada pelo investigador como estando relacionada com o medicamento ocorreu em taxas semelhantes. As taxas de erupção cutânea ajustadas pela exposição (todas as causalidades) foram de 10,9; 4,2 e 3,8 por 100 doentes-ano (DA), respetivamente; e para as erupções cutâneas relacionadas com o medicamento foram de 2,4, 1,1 e 2,3 por 100 doentes-ano, respetivamente. As erupções cutâneas observadas em ensaios clínicos foram ligeiras a moderadas, em termos de gravidade, e não resultaram na descontinuação da terapêutica (ver secção 4.4).

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Alterações musculoesqueléticas

Têm sido referidos casos de aumento dos níveis de creatina-fosfoquinase (CPK), mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise durante a utilização de inibidores da protease, particularmente em associação com NRTIs.

Foram descritos casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco reconhecidos, SIDA em estágio avançado ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Desconhece-se a sua frequência (ver secção 4.4).

Síndrome inflamatória de reativação imunológica

Em doentes com infeção pelo VIH com défice imunológico grave na altura da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a infeções oportunistas residuais ou assintomáticas. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

Sangramento em doentes hemofílicos

Têm sido notificados casos de aumento espontâneo de hemorragias, em doentes hemofílicos, que tomam antirretrovirais, inibidores da protease (ver secção 4.4).

População pediátrica

A avaliação da segurança em doentes pediátricos é baseada nos dados de segurança de uma análise de 48 semanas de três estudos de Fase II. Foram avaliadas as seguintes populações de doentes (ver secção 5.1):

- 80 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal, que receberam tratamento com darunavir comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.
- 21 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 10 kg a < 20 kg (16 participantes com 15 kg a < 20 kg), que receberam tratamento com darunavir suspensão oral com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.
- 12 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 e os 17 anos e com, pelo menos, 40 kg de peso corporal, que receberam tratamento com darunavir comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1).

O perfil de segurança global nestes doentes pediátricos foi semelhante ao observado na população adulta.

Outras populações especiais

Doentes coinfetados pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C

De entre 1968 doentes previamente submetidos a terapêutica tratados com darunavir, coadministrado com ritonavir, 600/100 mg, duas vezes ao dia, 236 estavam coinfetados com hepatite B ou C. Doentes coinfetados têm maior probabilidade de ter elevação das transaminases hepáticas, quer no início, quer durante o tratamento, do que os doentes sem hepatite viral crónica (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A experiência humana de sobredosagem aguda com darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir é limitada. Têm sido administradas a voluntários saudáveis, doses únicas até 3200 mg da solução oral de darunavir isoladamente e até 1600 mg da formulação em comprimidos de darunavir em associação com ritonavir, sem que se registassem reações sintomáticas adversas.

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com darunavir. O tratamento da sobredosagem com darunavir consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Uma vez que o darunavir apresenta uma elevada ligação às proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica na eliminação de uma quantidade considerável da substância ativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para administração sistémica, inibidores da protease, código ATC: J05AE10.

Mecanismo de ação

O darunavir é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do VIH-1 (K_D de $4,5 \times 10^{-12}$ M). Inibe seletivamente a clivagem das poliproteínas do VIH, codificadas pelas poliproteínas Gag e Pol, em células infetadas pelo vírus, prevenindo assim a formação de partículas víricas infecciosas maduras.

Atividade antiviral *in vitro*

O darunavir demonstra atividade contra estirpes laboratoriais e isolados clínicos de VIH-1 e estirpes laboratoriais de VIH-2 em linhas de linfócitos T com infeção aguda, células mononucleares de sangue periférico humano e monócitos/macrófagos humanos, apresentando valores medianos de CE_{50} entre 1,2 e 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). O darunavir demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um amplo painel de isolados primários de VIH-1 do grupo M (A, B, C, D, E, F, G) e do grupo O, apresentando valores de CE_{50} compreendidos entre < 0,1 e 4,3 nM.

Estes valores de CE_{50} são muito inferiores a 50% dos limites da concentração de toxicidade celular de 87 μ M a > 100 μ M.

Resistência

A seleção *in vitro* de vírus resistentes ao darunavir, a partir de estirpes do tipo selvagem do VIH-1, foi prolongada (> 3 anos). Os vírus selecionados não conseguiram desenvolver-se em presença de concentrações de darunavir superiores a 400 nM. Os vírus selecionados nestas condições, que apresentavam menor suscetibilidade ao darunavir (limites: 23 – 50 vezes), continham 2 a 4 substituições de aminoácidos no gene da protease. A suscetibilidade diminuída ao darunavir dos vírus emergentes na experiência de seleção não pode ser explicada pelo aparecimento dessas mutações da protease.

Os dados de estudos clínicos obtidos a partir de doentes previamente submetidos a TAR (estudo TITAN e a análise agrupada dos estudos POWER 1, 2, e 3 e DUET 1 e 2) revelaram que a resposta virológica a darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir estava diminuída, quando 3 ou mais mutações associadas a resistência ao darunavir (MARs) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V e L89V) estavam presentes no nível basal ou quando estas mutações se desenvolviam durante o tratamento.

O aumento dos valores da CE_{50} (FC) de darunavir no nível basal foi associado a uma diminuição da

resposta virológica. Foram identificados limites clínicos inferiores e superiores de 10 e 40. Os isolados com valores iniciais de FC ≤ 10 são suscetíveis; isolados com FC > 10 até 40 diminuíram a suscetibilidade; isolados com FC > 40 são resistentes (ver resultados clínicos).

Isolados virais de doentes a receber darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, que apresentaram falência virológica devido a recaída e que eram suscetíveis ao tipranavir no nível basal, permaneceram suscetíveis ao tipranavir após o tratamento na grande maioria dos casos.

As taxas mais reduzidas de desenvolvimento de resistência ao VIH são observadas em doentes sem tratamento prévio com TAR, tratados pela primeira vez com darunavir em associação com outras TARs.

A tabela seguinte mostra a evolução das mutações da protease do VIH-1 e a perda de suscetibilidade aos IPs, em situações de falência virológica no objetivo final, nos estudos *ARTEMIS*, *ODIN* e *TITAN*.

Tabela 5. O desenvolvimento de mutações da protease do HIV-1 e perda de suscetibilidade a IPs em falhas virológicas no ponto final nos estudos ARTEMIS, ODIN e TITAN.

	ARTEMIS Semana 192	ODIN Semana 48		TITAN Semana 48
	darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=294	darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=296	darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=298
Número total de falências virológicas ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Recaídas	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Indivíduos que nunca tiveram supressão	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Número de indivíduos com falência virológica e genótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final desenvolvendo mutações ^b no objetivo final, n/N				
Mutações primárias (major) IP	0/43	1/60	0/42	6/28
RAMs IP	4/43	7/60	4/42	10/28
Número de indivíduos com falência virológica e fenótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final, revelando perda de suscetibilidade aos IPs no objetivo final, comparativamente ao nível basal, 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

^a Algoritmo TLOVR (tempo até à perda de resposta virológica). falência não virológica censurada baseado no ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml, exceto para *TITAN* (ARN do VIH-1 < 400 cópias/ml)

^b Listas IAS-USA

Resistência cruzada

A FC do darunavir foi menor que 10 para 90% de 3309 isolados clínicos resistentes ao amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/ou tipranavir, demonstrando que os vírus resistentes à maioria dos IPs continuam a ser sensíveis ao darunavir.

Nas falências virológicas do estudo ARTEMIS não foram observadas resistências cruzadas com outros IPs.

Resultados clínicos

Doentes adultos

Para resultados de estudos clínicos em doentes sem tratamento prévio com TAR, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Krka 400 mg e 800 mg comprimidos.

A eficácia de darunavir 600 mg, duas vezes por dia, administrado em associação com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia, em doentes sem TAR prévia

A evidência da eficácia de darunavir administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia), em doentes previamente submetidos a TAR fundamenta-se na análise às 96 semanas do estudo de fase III TITAN, em doentes previamente submetidos a TAR, sem terapêutica prévia com lopinavir, na análise às 48 semanas do estudo de fase III ODIN em doentes previamente submetidos a TAR, sem DRV-MARs e na análise dos dados às 96 semanas dos estudos de fase IIb, POWER 1 e 2, em doentes previamente submetidos a TAR, com elevados níveis de resistências aos IPs.

O **TITAN** é um estudo aleatorizado, controlado, aberto de fase III, que compara darunavir administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia) versus lopinavir/ritonavir (400/100 mg, duas vezes por dia) em doentes adultos infetados pelo VIH-1 previamente submetidos a TAR, sem tratamento prévio com lopinavir. Ambos os braços utilizaram um regime de suporte otimizado (OBR), consistindo em pelo menos 2 medicamentos antirretrovirais (NRTIs com ou sem NNRTIs).

O quadro seguinte apresenta os dados de eficácia da análise às 48 semanas do estudo **TITAN**:

Tabela 6. Os dados de eficácia da análise de 48 semanas do estudo TITAN.

TITAN			
Resultados	darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia + OBR N=297	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
Mediana da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /L) ^c	88	81	

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR (TLOVR - tempo para perda de resposta virológica).

^b Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

^c NC=F

Às 48 semanas, foi demonstrada não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%) na resposta virológica ao tratamento de darunavir/ritonavir, definida como a percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN VIH-1 < 400 e < 50 cópias/ml, em ambas as populações IDT e EP. Estes resultados foram confirmados na análise às 96 semanas do ensaio TITAN, em que no braço de darunavir/ritonavir 60,4% dos doentes tiveram ARN VIH-1 < 50 cópias/ml às 96 semanas, em comparação com 55,2% no braço de lopinavir/ritonavir [diferença: 5,2%, IC 95% (-2,8-13,1)].

ODIN é um estudo aleatorizado, aberto, de fase III, que compara darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, versus darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em doentes infetados com VIH-1 previamente submetidos a TAR, em que o teste diagnóstico de resistência genotípica revela não existir MARs ao darunavir (por exemplo V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), e ARN do VIH-1 > 1000 cópias/ml, no nível basal. A análise de eficácia é baseada nas 48 semanas de tratamento (ver tabela abaixo). Ambos os grupos utilizaram um regime de suporte otimizado (OBR) de ≥ 2 NRTIs.

Tabela 7. Análise de eficácia do estudo ODIN.

ODIN			
<i>Resultados</i>	Darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia + OBR N=294	Darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia + OBR N=296	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Valores iniciais de ARN do VIH-1 (cópias/ml) < 100 000 ≥ 100 000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Valores iniciais do número de células CD4+ (x 10 ⁶ /l) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Com subtipo VIH-1 Tipo B Tipo AE Tipo C Outros ^c	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Média da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^b Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

^c Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, e CRF06_CPX

^d Diferença nas médias

^e Última observação feita no seguimento da imputação

Às 48 semanas, a resposta virológica, definida como a percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN de VIH-1 < 50 cópias/ml, em tratamento com darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, demonstrou não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%), quando comparado a darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em ambas as populações IDT e EP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes previamente submetidos a TAR, não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN de VIH-1 ≥ 100 000 cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células x 10⁶/L (ver secções 4.2 e 4.4). Dados limitados estão disponíveis para doentes com VIH de subtipo diferente de B.

O **POWER 1** e o **POWER 2** são estudos aleatorizados, controlados, que comparam darunavir administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia) com um grupo controlo a receber um regime de IP(s) selecionado pelo investigador em doentes infetados pelo VIH-1, que falharam previamente mais do que um regime contendo 1 IP. Um OBR consistia em, pelo menos, 2 NRTIs com ou sem enfuvirtida (ENF) foi usado em ambos os estudos.

O quadro a seguir apresenta os dados de eficácia das análises realizadas às 48 semanas e às 96 semanas, dos estudos agrupados **POWER 1** e **POWER 2**.

Tabela 8. Dados agrupados do POWER 1 e do POWER 2.

Resultados	Semana 48			Semana 96		
	darunavir/rito navir 600/100 mg, duas vezes por dia n=131	Controlo n=124	Diferença entre tratamentos	darunavir/rito navir 600/100 mg, duas vezes por dia n=131	Controlo n=124	Diferença entre tratamentos
ARN de VIH-1 < 50 cópias/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
Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^b Imputação a LOCF (considerada a última observação efetuada).

^c Intervalos de confiança de 95%.

A análise dos dados durante 96 semanas de tratamento nos estudos *POWER* mostrou eficácia antirretroviral e benefício imunológico mantido.

Dos 59 doentes que responderam com supressão viral completa (< 50 cópias/ml) na semana 48, 47 doentes (80% dos que responderam na semana 48) continuavam com supressão virológica completa na semana 96.

Genótipo ou fenótipo iniciais e resultados virológicos

O genótipo e a FC do darunavir no nível basal (mudança na suscetibilidade relativa para referência) demonstraram ser fatores preditivos do resultado virológico.

Tabela 9. Proporção (%) de doentes com resposta (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml à semana 24) a darunavir administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia) segundo genótipo inicial e valores iniciais da FC do darunavir e pela utilização de enfuvirtida (ENF): Segundo a análise dos estudos POWER e DUET.

Resposta (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ ml à semana 24) %, n/N	Número de mutações no nível basal ^a				FC DRV no nível basal ^b			
	Todos os intervalos	0-2	3	≥ 4	Todos os intervalos	≤ 10	10-40	> 40
Todos os doentes	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Doentes sem utilização de/com experiência prévia com 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
Doentes com utilização de e sem experiência prévia com ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Número de mutações da lista de mutações associadas com uma diminuição da resposta a darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V ou L89V)

^b variação da EC₅₀ (FC)

^c “Doentes sem utilização de/com experiência prévia com ENF”, são doentes que não utilizaram ENF ou que utilizaram ENF, mas não pela primeira vez

^d “Indivíduos com utilização de e sem experiência prévia com ENF”, são doentes que utilizaram ENF pela primeira vez

Doentes pediátricos

Para obter os resultados dos estudos clínicos realizados em doentes pediátricos sem TAR prévia com idade entre os 12 e 17 anos, ver o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Krka 400 mg e 800 mg comprimidos.

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR com idades entre 6 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 20 kg

O estudo **DELPHI** é um estudo aberto de Fase II que avalia a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir com uma baixa dose de ritonavir, em 80 doentes pediátricos com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal, infetados por VIH-1 e sujeitos previamente a TAR. Estes doentes receberam tratamento com darunavir/ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 4.2 para recomendações de dose por peso corporal). A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral plasmática, ARN do VIH, de pelo menos 1,0 log₁₀ em relação aos valores no nível basal.

Neste estudo, os doentes que estiveram em risco de descontinuar o tratamento devido à intolerância da solução oral de ritonavir (por exemplo, aversão ao sabor) foram autorizados a trocar para a formulação das cápsulas. Dos 44 doentes que estavam a tomar a solução oral de ritonavir, 27 trocaram para a formulação de 100 mg cápsulas e ultrapassaram a dose de ritonavir com base no peso corporal sem alterações observadas na segurança.

Tabela 10. Resultados na semana 48 no estudo Delphi.

Resultados à semana 48	darunavir/ritonavir N=80
ARN do VIH < 50 cópias/ml ^a	47,5% (38)
Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores no nível basal ^b	147

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.

^b Aos doentes que não completaram o tratamento é imputada falência: aos doentes que suspenderam prematuramente o tratamento é imputada uma alteração igual a 0.

De acordo com o algoritmo TLOVR falência não virológica censurada, 24 (30,0%) doentes tiveram falência virológica dos quais 17 (21,3%) doentes tiveram recaída virológica e 7 (8,8%) doentes foram não respondedores.

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR com idades entre os 3 e < 6 anos

A farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir/ritonavir em combinação com outros agentes antirretrovirais em 21 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH- 1, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 10 kg a < 20 kg de peso corporal, foi avaliada num estudo aberto de Fase II, **ARIEL**. Os doentes receberam um regime de tratamento baseado no seu peso corporal, duas vezes por dia, os doentes com 10 kg a < 15 kg receberam darunavir/rtv, 25/3 mg/kg, duas vezes por dia, e doentes com 15 kg a < 20 kg receberam darunavir/rtv, 375/50 mg, duas vezes por dia. Na semana 48, a resposta virológica, definida como a percentagem de doentes com carga viral plasmática < 50 cópias/ml de ARN do VIH, foi avaliada em 16 doentes pediátricos, com 15 kg a < 20 kg e em 5 doentes pediátricos com 10 kg a < 15 kg, a receber darunavir/ritonavir em combinação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 4.2 para recomendações de dose por peso corporal).

Tabela 11. Resultados na semana 48 no estudo Ariel.

Resultados à semana 48	darunavir/ritonavir	
	10 kg a < 15 kg N=5	15 kg a < 20 kg N=16
ARN do VIH < 50 cópias/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)

Alteração da percentagem de células CD4+ em relação aos valores do nível basal	4	4
Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores no nível basal ^b	16	241

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.

^b NC=F

Os dados de eficácia em doentes pediátricos com peso inferior a 15 kg são limitados e não pode ser feita uma recomendação de dose.

Gravidez e pós-parto

Darunavir/ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia ou 800/100 mg uma vez por dia) em combinação com um regime de base foi avaliado num estudo clínico com 36 mulheres grávidas (18 em cada braço) durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, e pós-parto. A resposta virológica foi preservada ao longo do período do estudo em ambos os braços. Não ocorreram transmissões de mãe para filho nos recém-nascidos dos 31 indivíduos que permaneceram com tratamento antirretrovírico durante o parto. Não foram identificados novos acontecimentos de segurança clinicamente relevantes em comparação com o perfil de segurança já conhecido de darunavir/ritonavir em adultos infetados pelo VIH-1 (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Avaliaram-se as propriedades farmacocinéticas do darunavir, coadministrado com ritonavir, em voluntários saudáveis adultos e em doentes infetados por VIH-1. A exposição ao darunavir foi maior nos doentes infetados por VIH-1 do que em indivíduos saudáveis. O aumento da exposição ao darunavir em doentes infetados por VIH-1 comparativamente com indivíduos saudáveis poderá ser explicado pela presença de concentrações mais elevadas da $\alpha 1$ glicoproteína ácida (AGPA) em doentes com infeção por VIH-1, resultando numa maior ligação do darunavir à AAG plasmática, e consequentemente, em maiores concentrações plasmáticas.

O darunavir é metabolizado principalmente pelo CYP3A. O ritonavir inibe o CYP3A, aumentando, assim, consideravelmente as concentrações plasmáticas do darunavir.

Absorção

O darunavir foi rapidamente absorvido após administração oral. A concentração plasmática máxima de darunavir, na presença de uma dose baixa de ritonavir, é geralmente atingida no período de 2,5-4,0 horas.

A biodisponibilidade oral absoluta de uma dose única de 600 mg de darunavir em monoterapia foi de aproximadamente 37%, aumentando para cerca de 82% na presença de 100 mg, duas vezes por dia, de ritonavir. O efeito de potenciação global da farmacocinética pelo ritonavir traduziu-se por um aumento de cerca de 14 vezes na exposição sistémica ao darunavir quando se administrou por via oral uma dose única de 600 mg de darunavir, em associação com ritonavir numa dose de 100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4).

Quando administrado sem alimentos, a biodisponibilidade relativa do darunavir em presença de uma dose baixa de ritonavir é 30 % inferior à registada quando o fármaco é administrado com alimentos. Consequentemente, darunavir comprimidos deve ser tomado com ritonavir e com alimentos. O tipo de alimentos não afeta a exposição ao darunavir.

Distribuição

A ligação do darunavir às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%. O darunavir liga-se principalmente à $\alpha 1$ glicoproteína ácida plasmática.

Após administração intravenosa, o volume de distribuição de darunavir isolado foi de $88,1 \pm 59,0$ l (média $\pm$ DP) e aumentou para $131 \pm 49,9$ l (média $\pm$ DP), na presença de 100 mg de ritonavir, administrado duas vezes ao dia.

Biotransformação

As experiências *in vitro* com microsomas hepáticos humanos (HLMs) indicam que o darunavir sofre principalmente um metabolismo oxidativo. O darunavir é amplamente metabolizado pelo sistema CYP hepático e quase exclusivamente pela isoenzima CYP3A4. Um estudo realizado com ^{14}C -darunavir em voluntários saudáveis revelou que a maioria da radioatividade presente no plasma após uma dose única de 400/100 mg de darunavir com ritonavir foi devida ao fármaco original. Foram identificados pelo menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir no homem; todos estes metabolitos revelaram uma atividade pelo menos 10 vezes inferior à atividade do darunavir contra o VIH de tipo selvagem.

Eliminação

Após a administração de uma dose de 400/100 mg de ^{14}C -darunavir com ritonavir, foram recuperados nas fezes e urina, respetivamente, cerca de 79,5% e 13,9% da dose de ^{14}C -darunavir administrada. O darunavir inalterado correspondeu a cerca de 41,2% e 7,7% da dose administrada, detetada nas fezes e na urina, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do darunavir foi de aproximadamente 15 horas quando associado ao ritonavir.

A depuração intravenosa do darunavir em monoterapia (150 mg) e em presença de uma dose baixa de ritonavir foi de 32,8 l/h e 5,9 l/h, respetivamente.

Populações Especiais

População pediátrica

A farmacocinética de darunavir em associação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 74 doentes pediátricos sujeitos previamente a TAR, com idades entre os 6 e os 17 anos e com pelo menos 20 kg de peso corporal demonstrou que as doses administradas de darunavir /ritonavir com base no peso corporal resultaram em exposições a darunavir comparáveis às observadas em adultos com as doses de darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 14 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 15 kg a < 20 kg de peso corporal, mostrou que doses baseadas no peso corporal resultaram numa exposição de darunavir comparável à alcançada em adultos a receber darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes ao dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 12 doentes pediátricos sem TAR prévia, com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg mostrou que darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, originou uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia. Assim, pode ser utilizada a mesma dose diária, de uma vez por dia, nos adolescentes previamente tratados com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg sem mutações associadas a resistência ao darunavir (DRV-MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100 000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/\text{L}$ (ver secção 4.2).

* DRV-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 10 doentes pediátricos com experiência prévia em TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com peso corporal de 14 a < 20 kg, mostrou que doses em função do peso corporal, originaram uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia (ver secção 4.2). Além disso, a modelagem farmacocinética e a simulação de exposições a darunavir em doentes pediátricos, em idades compreendidas entre os 3 e < 18 anos, confirmaram as exposições a darunavir conforme observado nos estudos clínicos e, permitiram a identificação dos regimes posológicos

de darunavir /ritonavir, uma vez por dia, em função do peso corporal, para doentes pediátricos com pelo menos 15 kg de peso corporal, quer sem experiência prévia em TAR ou com experiência prévia em TAR sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH < 100 000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/L (ver secção 4.2).

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

Idosos

Uma análise farmacocinética da população em doentes infetados por VIH revelou que a farmacocinética de darunavir não apresenta diferenças consideráveis nos limites etários avaliados (18 a 75 anos) de doentes com infeção por VIH (n=12, idade ≥ 65) (ver secção 4.4). Contudo, apenas dados limitados estavam disponíveis em doentes com mais de 65 anos de idade.

Sexo

Uma análise farmacocinética da população revelou que a exposição ao darunavir é ligeiramente superior (16,8%) nas mulheres com infeção por VIH do que nos homens. Esta diferença não é clinicamente relevante.

Compromisso renal

Os resultados de um estudo de equilíbrio de massas realizado com ¹⁴C-darunavir com ritonavir revelaram que cerca de 7,7% da dose administrada de darunavir são excretados na urina sob a forma inalterada.

Embora o darunavir não tenha sido estudado em doentes com compromisso renal, uma análise farmacocinética da população revelou que a farmacocinética do darunavir não foi significativamente afetada nos doentes com compromisso renal moderado (CrCl entre 30-60 ml/min., n=20) infetados por VIH (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

O darunavir é essencialmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Num estudo de dose múltipla com darunavir, administrado em associação com ritonavir (600/100 mg) duas vezes ao dia, foi demonstrado que as concentrações plasmáticas totais de darunavir, em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh, n=8) e moderado (Classe B de Child-Pugh, n=8), foram comparáveis com os parâmetros de indivíduos saudáveis. No entanto, as concentrações de darunavir não ligado foram aproximadamente 55% (Classe A de Child-Pugh) e 100% (Classe B de Child-Pugh) mais elevadas, respetivamente. Desconhece-se a importância clínica deste aumento, portanto, deve utilizar-se darunavir com cuidado em tais doentes. O efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do darunavir não foi estudado (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Gravidez e pós-parto

A exposição a darunavir total e ritonavir após a toma de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia e darunavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico foi geralmente mais baixa durante a gravidez em comparação com o pós-parto. Contudo, para darunavir não ligado (i.e. livre), os parâmetros farmacocinéticos foram menos reduzidos durante a gravidez em comparação com o pós-parto, devido a um aumento da fração não ligada de darunavir durante a gravidez em comparação com o pós-parto.

Tabela 12. Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto

Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=12) ^a	Terceiro trimestre de gravidez (n=12)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364

AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml ^b	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 para AUC_{12h}

Tabela 13. Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto

Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=16)	Terceiro trimestre de gravidez (n=14)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=15)
C _{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16234	61 112 ± 13790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml ^a	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 600/100 duas vezes por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C_{max}, AUC_{12h} e C_{min} para darunavir total foram 28%, 26% e 26% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max}, AUC_{12h} e C_{min} para darunavir total foram 18%, 16% inferiores e 2% superiores, respetivamente, em comparação com pós-parto.

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C_{max}, AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 33%, 31% e 30% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max}, AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 29%, 32% e 50% inferior, respetivamente, em comparação com pós-parto.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos de toxicologia animal, com níveis de exposição até aos níveis de exposição dos ensaios, utilizando darunavir em monoterapia, no ratinho, rato e cão, e em associação com ritonavir no rato e no cão.

Nos estudos de toxicologia de dose repetida realizados em ratinhos, ratos e cães, o tratamento com darunavir exerceu apenas efeitos limitados. Nos roedores, os órgãos alvo identificados foram o sistema hematopoiético, o sistema de coagulação sanguínea, o fígado e a tiroide. Foi observada uma redução variável, mas limitada, dos parâmetros relacionados com os eritrócitos, para além de aumento do tempo parcial da tromboplastina ativada.

Foram observadas alterações no fígado (hipertrofia dos hepatócitos, vacuolação, aumento das enzimas hepáticas) e na tiroide (hipertrofia folicular). No rato, a associação de darunavir com ritonavir conduziu a um pequeno aumento do efeito nos parâmetros dos glóbulos vermelhos (RBC), fígado e tiroide e aumento na incidência de fibrose dos ilhéus pancreáticos (apenas em ratos machos), quando comparado com o tratamento com darunavir isolado. No cão, não foram identificados achados de toxicidade maior ou órgãos alvo até exposições equivalentes à exposição clínica correspondente à dose recomendada.

Num estudo efetuado no rato, o número de corpos luteínicos e implantações uterinas diminuíram, na presença de toxicidade materna. Contudo, não se observaram efeitos sobre o acasalamento ou fertilidade durante o tratamento com darunavir em doses máximas de 1000 mg/kg/dia e com níveis de exposição inferiores (AUC – 0,5 vezes) aos registados no homem na dose clinicamente recomendada. Até aos mesmos níveis posológicos, não se detetou teratogenicidade no rato e no coelho tratados com darunavir em monoterapia nem no ratinho tratado em associação com ritonavir. Os níveis de exposição foram inferiores aos registados no homem com a dose clínica recomendada. Uma avaliação do desenvolvimento pré- e pós-natal no rato revelou que o darunavir, com e sem ritonavir, provocou uma redução transitória do aumento de peso corporal das crias pré-desmame e houve um pequeno atraso na

abertura dos olhos e ouvidos. O darunavir em associação com ritonavir provocou uma redução do número de cachorros que demonstraram resposta ao 15º dia de aleitamento e reduziu a sobrevivência dos cachorros, no período de aleitamento. Estes efeitos podem ser secundários à exposição dos cachorros ao fármaco, via leite e/ou toxicidade materna. A administração do darunavir em monoterapia ou em associação com ritonavir não afetou as funções após desmame. Foi observado um aumento da mortalidade e convulsões, em alguns ratos juvenis que receberam darunavir até aos 23 a 26 dias de idade. As exposições no plasma, fígado e cérebro foram consideravelmente maiores do que em ratos adultos após doses comparáveis em mg/kg entre os 5 e 11 dias de idade. Após o dia 23 de idade, a exposição foi comparável à dos ratos adultos. O aumento de exposição foi provável pelo menos em parte devida à imaturidade do sistema enzimático metabolizante de fármacos em ratos juvenis. Nenhuma mortalidade relacionada com o tratamento se observou em ratos juvenis que receberam doses de 1000 mg/kg de darunavir (dose única) no dia 26 de idade ou com a dose de 500 mg/kg (dose repetida) do dia 23 ao dia 50 de idade e as exposições e perfis de toxicidade foram comparáveis aos observados em ratos adultos.

Darunavir com dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade, devido a incertezas nos graus de desenvolvimento da barreira hematoencefálica e das enzimas hepáticas no ser humano.

O potencial de carcinogenicidade do darunavir foi avaliado através da administração por intubação oral em ratinhos e ratos até 104 semanas. Foram administradas doses diárias de 150, 450 e 1000 mg/kg aos ratinhos e de 50, 150 e 500 mg/kg aos ratos. Foram observados aumentos, relacionados com a dose, das incidências de adenomas e carcinomas hepatocelulares em machos e fêmeas de ambas as espécies. Verificou-se a ocorrência de adenomas das células foliculares da tiroide nos ratos machos. A administração de darunavir não provocou um aumento estatisticamente significativo na incidência de qualquer outro neoplasma benigno ou maligno em ratinhos ou ratos. Os tumores hepatocelulares e da tiroide observados em roedores são considerados de pouca relevância para o Homem. A administração repetida de darunavir em ratos causou indução das enzimas hepáticas microssomais e aumentou a eliminação da hormona da tiroide, o que predispõe os ratos, mas não o Homem, a neoplasmas da tiroide. Nas doses testadas mais elevadas, as exposições sistémicas ao darunavir (baseadas na AUC) foram entre 0,4 e 0,7 vezes (ratinhos) e 0,7 e 1 vez (ratos) em relação às observadas no Homem, nas doses terapêuticas recomendadas.

Foram observadas alterações renais nos ratinhos (nefroze) e ratos (nefropatia crónica progressiva), após 2 anos de administração de darunavir a exposições iguais ou inferiores à do Homem.

O darunavir não foi mutagénico ou genotóxico na bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames), aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste do micronúcleo *in vivo* no ratinho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Crospovidona

Hidroxipropilcelulose

Sílica coloidal anidra

Celulose microcristalina silicilada (celulose microcristalina; sílica coloidal anidra)

Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película:

Álcool polivinílico

Macrogol
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Prazo de validade após primeira abertura: 3 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Para condições de conservação após a primeira abertura ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças, com excisante:

- 30 comprimidos: 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película,
- 60 comprimidos: 2 frascos de 30 comprimidos revestidos por película,
- 90 comprimidos: 3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película,
- 180 comprimidos: 6 frascos de 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

30 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1249/005
60 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1249/006
90 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1249/007
180 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1249/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de janeiro de 2018
Data da última renovação: 9 de novembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Krka 400 mg comprimidos revestidos por película

darunavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 400 mg de darunavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Prazo de validade após primeira abertura: 3 meses

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1249/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/002 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/003 90 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/004 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

darunavir krka 400 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO para frasco****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Krka 400 mg comprimidos revestidos por película

darunavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 400 mg de darunavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Prazo de validade após primeira abertura: 3 meses

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1249/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/002 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/003 90 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/004 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Krka 600 mg comprimidos revestidos por película

darunavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 600 mg de darunavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Prazo de validade após primeira abertura: 3 meses

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1249/005 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/006 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/007 90 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/008 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

darunavir krka 600 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO para frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO

Darunavir Krka 600 mg comprimidos revestidos por película
darunavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 600 mg de darunavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Prazo de validade após primeira abertura: 3 meses

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1249/005 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/006 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/007 90 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1249/008 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Krka 800 mg comprimidos revestidos por película

darunavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 800 mg de darunavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Prazo de validade após primeira abertura: 3 meses

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1249/009 30 comprimidos revestidos por película

EU/1/17/1249/010 90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

darunavir krka 800 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO para frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO

Darunavir Krka 800 mg comprimidos revestidos por película

darunavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 800 mg de darunavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Prazo de validade após primeira abertura: 3 meses

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO

MERCADO

KRKA

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1249/009 30 comprimidos revestidos por película

EU/1/17/1249/010 90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Darunavir Krka 400 mg comprimidos revestidos por película Darunavir Krka 800 mg comprimidos revestidos por película darunavir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Darunavir Krka e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Darunavir Krka
3. Como tomar Darunavir Krka
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Darunavir Krka
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Darunavir Krka e para que é utilizado

O que é Darunavir Krka?

Darunavir Krka contém a substância ativa darunavir. Darunavir Krka é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. Darunavir Krka atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

Para que é utilizado?

Os comprimidos de Darunavir Krka 400 e 800 miligramas são utilizados no tratamento de adultos e crianças (com idade igual ou superior a 3 anos, com peso corporal de, pelo menos, 40 quilogramas) infetados pelo VIH e que

- não tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais.
- em certos doentes que tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará isto).

Darunavir Krka deve ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

2. O que precisa de saber antes de tomar Darunavir Krka

Não tome Darunavir Krka

- se tem **alergia** ao darunavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se tem **problemas de fígado graves**. Pergunte ao seu médico se não tem a certeza sobre a gravidade do seu problema de fígado. Alguns testes adicionais poderão ser necessários.

Não combine Darunavir Krka com qualquer um dos seguintes medicamentos

Se estiver a utilizar qualquer um destes medicamentos consulte o seu médico sobre a possibilidade de

mudar para outro medicamento.

Medicamento	Ação do medicamento
<i>Avanafil</i>	para tratamento da disfunção erétil
<i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>	para tratamento dos sintomas de alergia
<i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral</i> (tomado pela boca)	para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade
<i>Cisaprida</i>	para tratamento de algumas perturbações gástricas
<i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)	para tratamento da gota ou febre Mediterrânica familiar
<i>Lurasidona</i> , <i>pimozida</i> , <i>quetiapina</i> ou <i>sertindol</i>	para tratamento de perturbações psiquiátricas
<i>Alcaloides da ergotamina</i> , como <i>ergotamina</i> , <i>di-hidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> e <i>metilergonovina</i>	para tratamento da enxaqueca
<i>Amiodarona</i> , <i>bepiridilo</i> , <i>dronedrona</i> , <i>ivabradina</i> , <i>quinidina</i> , <i>ranolazina</i> e <i>amiodarona</i>	para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal
<i>Lovastatina</i> , <i>sinvastatina</i> e <i>lomitapida</i>	para baixar os níveis de colesterol
<i>Rifampicina</i>	para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose
<i>O medicamento de associação lopinavir/ritonavir</i>	este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que Darunavir Krka
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C
<i>Alfuzosina</i>	para tratamento da próstata aumentada
<i>Sildenafil</i>	para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar
<i>Ticagrelor</i>	para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco
<i>Naloxegol</i>	para tratamento da obstipação induzida por opióides
<i>Dapoxetina</i>	para tratamento da ejaculação precoce
<i>Domperidona</i>	para tratamento de náuseas e vómitos

Não utilize Darunavir Krka em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Darunavir Krka.

Darunavir Krka não é uma cura para a infeção pelo VIH.

Os indivíduos que tomam Darunavir Krka podem continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH. Deve manter um contacto regular com o seu médico.

Os indivíduos a tomar Darunavir Krka podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar Darunavir Krka e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já **teve problemas de fígado**, incluindo infeção pelo vírus da hepatite B

ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar Darunavir Krka.

- Informe o seu médico se tem **diabetes**. Darunavir Krka pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infeção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infeção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infeção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infeção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. Darunavir Krka, pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns **problemas musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

Idosos

Darunavir Krka foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar Darunavir Krka.

Crianças e adolescentes

Os comprimidos de Darunavir Krka 400 e 800 miligramas não se destina a crianças com menos de 3 anos de idade ou que pesem menos de 40 quilogramas.

Outros medicamentos e Darunavir Krka

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com Darunavir Krka. Estes são mencionados no título “**Não combine Darunavir Krka com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, Darunavir Krka pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de Darunavir Krka com cobicistate ou ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

Os efeitos de Darunavir Krka podem ser reduzidos se utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)

- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infeções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH)

Os efeitos de outros medicamentos podem ser afetados pelo tratamento com Darunavir Krka e o seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contracetivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. Darunavir Krka pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contracetivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. Darunavir Krka pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de danomuscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opióides).
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma).
- *Arteméter/Lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária).
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C).
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratamento da dor).
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de Darunavir Krka podem ser influenciados quando associados. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Dabigatrano etexilato, edoxabano, varfarina* (para diminuir a coagulação do sangue)
- *Alfentanilo* (analgésico injetável forte e de curta duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infeções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infeções bacterianas)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação)

- pulmonar)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)
- *Maraviroc* (para tratar a infeção pelo VIH)
- *Metadona* (para tratar a dependência opióide)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo)
- *Colquicina* (medicamento para tratar a gota ou febre Mediterrânica familiar)
- *Bosentano* (medicamento para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usado sob a forma de injeção, zolpidem* (agente sedativo)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas)
- *Metformina* (para tratar a diabetes tipo 2).

Esta **não** é uma lista completa de medicamentos. Informe o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar.

Darunavir Krka com alimentos e bebidas

Ver a secção 3 “Como tomar Darunavir Krka”.

Gravidez e amamentação

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar Darunavir Krka com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com cobicistate.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, as mulheres não devem amamentar se estiverem a ser tratadas com Darunavir Krka.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infeção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar Darunavir Krka.

3. Como tomar Darunavir Krka

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar Darunavir Krka e ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do médico.

Darunavir Krka 400 e 800 miligramas comprimidos são usados apenas para obter o regime de dose diária de 800 miligramas.

Este medicamento está disponível apenas sob a forma de comprimidos revestidos por película como tal, não é adequado para doentes incapazes de engolir comprimidos inteiros, por exemplo crianças pequenas. Para utilização nestes doentes, deverá ser verificada a disponibilidade de outras formulações mais adequadas contendo darunavir.

Posologia para os adultos que não tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

A dose habitual de Darunavir Krka é de 800 miligramas (2 comprimidos contendo 400 miligramas de

Darunavir Krka ou 1 comprimido de 800 miligramas de Darunavir Krka), uma vez por dia. Deve tomar Darunavir Krka todos os dias e sempre em associação com 100 miligramas de ritonavir e com alimentos. Darunavir Krka não atua adequadamente sem ritonavir e sem alimentos. Deverá comer uma refeição ou um lanche até 30 minutos antes de tomar Darunavir Krka e ritonavir. O tipo de alimentos não é importante. Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar Darunavir Krka e ritonavir sem falar com o seu médico.

Instruções para os adultos

- Tome dois comprimidos de 400 miligramas ao mesmo tempo ou um comprimido de 800 miligramas, uma vez por dia, todos os dias.
- Tome Darunavir Krka sempre em conjunto com 100 miligramas de ritonavir.
- Tome Darunavir Krka com alimentos.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo água ou leite.
- Tome os outros medicamentos para o VIH utilizados em associação com Darunavir Krka e ritonavir, como recomendado pelo seu médico.

Posologia para os adultos que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

Talvez necessite de uma dose diferente de Darunavir Krka que não pode ser administrada com estes comprimidos de 400 ou 800 miligramas. Estão disponíveis outras dosagens de Darunavir Krka.

A dose é:

- 800 miligramas de Darunavir Krka (2 comprimidos de 400 miligramas de Darunavir Krka ou 1 comprimido de 800 miligramas de Darunavir Krka) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

OU

- 600 miligramas de Darunavir Krka (1 comprimido de 600 miligramas de Darunavir Krka) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, e que ainda não tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

- A dose habitual de Darunavir Krka é de 800 miligramas (2 comprimidos de 400 miligramas de Darunavir Krka ou 1 comprimido de 800 miligramas de Darunavir Krka) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir uma vez por dia.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, e que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

A dose é:

- 800 miligramas de Darunavir Krka (2 comprimidos de 400 miligramas de Darunavir Krka ou 1 comprimido de 800 miligramas de Darunavir Krka) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

OU

- 600 miligramas de Darunavir Krka (1 comprimido de 600 miligramas de Darunavir Krka) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

Instruções para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas

- Tome 800 miligramas de Darunavir Krka (2 comprimidos de 400 miligramas de Darunavir Krka ao mesmo tempo ou 1 comprimido de 800 miligramas de Darunavir Krka), uma vez por dia, todos os dias.

- Tome Darunavir Krka sempre em conjunto com 100 miligramas de ritonavir.
- Tome Darunavir Krka com alimentos.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo água ou leite.
- Tome os outros medicamentos para o VIH utilizados em associação com Darunavir Krka e ritonavir, como recomendado pelo seu médico.

Se tomar mais Darunavir Krka do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar Darunavir Krka

Caso se recorde **no período de 12 horas** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 12 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar após tomar Darunavir Krka e ritonavir

Se vomitar **dentro de 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Darunavir Krka e ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de Darunavir Krka e ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

Não pare de tomar Darunavir Krka sem falar previamente com o seu médico

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar Darunavir Krka mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar Darunavir Krka o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais de sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vômitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor ou desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. É importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com Darunavir Krka.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores)

- diarreia.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores)

- vômitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formigueiro ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores)

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento do coração rápido
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdômen, prisão de ventre, arroto
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tireoideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluídos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infeção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 utilizadores)

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento do coração lento, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que Darunavir Krka. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Darunavir Krka

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Prazo de validade após primeira abertura: 3 meses.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Darunavir Krka

- A substância ativa é darunavir. Cada comprimido contém 400 mg ou 800 mg de darunavir.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, crospovidona, hidroxipropilcelulose, sílica coloidal anidra, celulose microcristalina silicilada (celulose microcristalina; sílica coloidal anidra), estearato de magnésio (E470b) no núcleo do comprimido e álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio (E171), talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172) apenas nos comprimidos revestidos por película de 400 mg e óxido de ferro vermelho (E172) no revestimento por película.

Qual o aspeto de Darunavir Krka e conteúdo da embalagem

Darunavir Krka 400 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos):

Comprimido revestido por película, castanho amarelado, oval, biconvexo, com a inscrição “S1” numa das faces: Dimensões do comprimido: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos):

Comprimido revestido por película, vermelho acastanhado, oval, biconvexo, com a inscrição “S3” numa das faces: Dimensões do comprimido: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka 400 mg comprimidos revestidos por película está disponível em frascos contendo 30 comprimidos revestidos por película (1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película), 60 comprimidos revestidos por película (2 frascos de 30 comprimidos revestidos por película), 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película) e 180 comprimidos revestidos por película (6 frascos de 30 comprimidos revestidos por película), numa caixa.

Darunavir Krka 800 mg comprimidos revestidos por película está disponível em frascos contendo 30 comprimidos revestidos por película (1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película) e 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película), numa caixa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricantes

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

KPKA 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. Busuttil 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

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

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

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Darunavir Krka 600 mg comprimidos revestidos por película darunavir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Darunavir Krka e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Darunavir Krka
3. Como tomar Darunavir Krka
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Darunavir Krka
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Darunavir Krka e para que é utilizado

O que é Darunavir Krka?

Darunavir Krka contém a substância ativa darunavir. Darunavir Krka é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. Darunavir Krka atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

Para que é utilizado?

Os comprimidos de Darunavir Krka é utilizado no tratamento de adultos e crianças com mais de 3 anos de idade e com, pelo menos, 15 quilogramas do peso corporal infetados pelo VIH e que já utilizaram outros medicamentos antirretrovirais.

Darunavir Krka deve ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

2. O que precisa de saber antes de tomar Darunavir Krka

Não tome Darunavir Krka

- se tem **alergia** ao darunavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se tem **problemas de fígado graves**. Pergunte ao seu médico se não tem a certeza sobre a gravidade do seu problema de fígado. Alguns testes adicionais poderão ser necessários.

Não combine Darunavir Krka com qualquer um dos seguintes medicamentos

Se estiver a utilizar qualquer um destes medicamentos consulte o seu médico sobre a possibilidade de mudar para outro medicamento.

Medicamento	Ação do medicamento
<i>Avanafil</i>	para tratamento da disfunção erétil

<i>Astemizol ou terfenadina</i>	para tratamento dos sintomas de alergia
<i>Triazolam e midazolam oral</i> (tomado pela boca)	para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade
<i>Cisaprida</i>	para tratamento de algumas perturbações gástricas
<i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)	para tratamento da gota ou febre Mediterrânica familiar
<i>Lurasidona, pimizida, quetiapina ou sertindol</i>	para tratamento de perturbações psiquiátricas
<i>Alcaloides da ergotamina, como ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	para tratamento da enxaqueca
<i>Amiodarona, bepridilo, drodenarona, ivabradina, quinidina, ranolazina</i>	para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal
<i>Lovastatina, sinvastatina e lomitapida</i>	para baixar os níveis de colesterol
<i>Rifampicina</i>	para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose
<i>O medicamento de associação lopinavir/ritonavir</i>	este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que Darunavir Krka
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C
<i>Alfuzosina</i>	para tratamento da próstata aumentada
<i>Sildenafil</i>	para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar
<i>Ticagrelor</i>	para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco
<i>Naloxegol</i>	para tratamento da obstipação induzida por opióides
<i>Dapoxetina</i>	para tratamento da ejaculação precoce
<i>Domperidona</i>	para tratamento de náuseas e vómitos

Não utilize Darunavir Krka em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Darunavir Krka.

Darunavir Krka não é uma cura para a infeção pelo VIH.

Os indivíduos que tomam Darunavir Krka podem continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH. Deve manter um contacto regular com o seu médico.

Os indivíduos a tomar Darunavir Krka podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar Darunavir Krka e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já **teve problemas de fígado**, incluindo infeção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar Darunavir Krka.
- Informe o seu médico se tem **diabetes**. Darunavir Krka pode aumentar os níveis de açúcar no

sangue.

- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infeção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infeção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infeção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infeção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. Darunavir Krka, pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns **problemas musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

Idosos

Darunavir Krka foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar Darunavir Krka.

Crianças e adolescentes

Darunavir Krka não se destina a crianças com menos de 3 anos de idade ou que pesem menos de 15 quilogramas.

Outros medicamentos e Darunavir Krka

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com Darunavir Krka. Estes são mencionados no título “**Não combine Darunavir Krka com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, Darunavir Krka pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de Darunavir Krka com ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

Os efeitos de Darunavir Krka podem ser reduzidos se utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infeção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infeções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infeção pelo VIH)

Os efeitos de outros medicamentos podem ser afetados pelo tratamento com Darunavir Krka e o seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contracetivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. Darunavir Krka pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contracetivos não hormonais alternativos.
- Etinilestradiol/drospirenona. Darunavir Krka pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opióides)
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma)
- *Arteméter/Lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C).
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para o tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de Darunavir Krka podem ser influenciados quando associados. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Dabigatrano etexilato, edoxabano, varfarina* (para diminuir a coagulação do sangue)
- *Alfentanilo* (analgésico injetável forte e de curta duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *tracozazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infeções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infeções bacterianas)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)

- *Maraviroc* (para tratar a infeção pelo VIH)
- *Metadona* (para tratar a dependência opióide)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo)
- *Colquicina* (medicamento para tratar a gota ou febre Mediterrânica familiar)
- *Bosentano* (medicamento para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* quando utilizado sob a forma de injeção, *zolpidem* (agente sedativo)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas)

Esta **não** é uma lista completa de medicamentos. Informe o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar.

Darunavir Krka com alimentos e bebidas

Ver a secção 3 “Como tomar Darunavir Krka”.

Gravidez e amamentação

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar Darunavir Krka com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com cobicistate.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, as mulheres não devem amamentar se estiverem a ser tratadas com Darunavir Krka.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infeção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar Darunavir Krka.

3. Como tomar Darunavir Krka

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar Darunavir Krka e ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do médico.

Dose para adultos que não tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

Necessitará de uma dose diferente de Darunavir Krka que não pode ser administrada com estes comprimidos de 600 miligramas. Encontram-se disponíveis outras dosagens de Darunavir Krka.

Dose para os adultos que tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

A dose é:

- 600 miligramas de Darunavir Krka (1 comprimido de 600 miligramas de Darunavir Krka) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia.

OU

- 800 miligramas de Darunavir Krka (2 comprimidos de 400 miligramas de Darunavir Krka ou 1 comprimido de 800 miligramas de Darunavir Krka) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir uma vez por dia. Darunavir Krka comprimidos de 400 miligramas e 800 miligramas são usados apenas para obter o regime de dose diária de 800 miligramas.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

Instruções para os adultos

- Tome sempre Darunavir Krka em conjunto com ritonavir. Darunavir Krka não atua adequadamente sem ritonavir.
- De manhã tome 600 miligramas de Darunavir Krka com 100 miligramas de ritonavir.
- Ao final da tarde tome 600 miligramas de Darunavir Krka com 100 miligramas de ritonavir.
- Tome Darunavir Krka com alimentos. Darunavir Krka não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimentos não é importante.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas, que ainda não tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

O médico irá determinar qual a dose correta a administrar uma vez por dia com base no peso da criança (ver tabela abaixo). Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 800 miligramas de Darunavir Krka em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia. O médico informá-lo-á de quanto Darunavir Krka comprimidos e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução) que a criança deverá tomar.

Peso corporal:	Uma dose de darunavir é	Uma dose de ritonavir^a é
entre 15 e 30 quilogramas	600 miligramas	100 miligramas
entre 30 e 40 quilogramas	675 miligramas	100 miligramas
mais de 40 quilogramas*	800 miligramas	100 miligramas

^a solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas e que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

O médico irá determinar qual a dose correta com base no peso da criança (ver tabela abaixo). O médico irá determinar qual a dose mais apropriada para a criança, se uma vez por dia, se duas vezes por dia. Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 600 miligramas de Darunavir Krka em associação com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia, ou 800 miligramas de Darunavir Krka em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia. O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de Darunavir Krka e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução oral) que a criança deverá tomar. Estão disponíveis comprimidos com dosagens mais baixas de modo a ter o regime de doses adequado. O médico irá determinar se Darunavir Krka é adequado para a criança.

Dose duas vezes por dia

Peso corporal	Uma dose é
entre 15 e 30 quilogramas	375 miligramas de darunavir + 50 miligramas de ritonavir duas
entre 30 e 40 quilogramas	450 miligramas de darunavir + 60 miligramas de ritonavir duas
mais de 40 quilogramas*	600 miligramas de darunavir + 100 miligramas de ritonavir duas

* Para crianças com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, o médico da sua criança irá determinar se Darunavir Krka 800 miligramas, uma vez ao dia, pode ser utilizado. Esta administração não pode ser efetuada com os comprimidos de 600 miligramas. Existem outras dosagens disponíveis.

Dose uma vez por dia

Peso corporal:	Uma dose de darunavir é	Uma dose de ritonavir^a é
entre 15 e 30 quilogramas	600 miligramas	100 miligramas
entre 30 e 40 quilogramas	675 miligramas	100 miligramas
mais de 40 quilogramas	800 miligramas	100 miligramas

^a solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

Instruções para crianças

- A criança tem de tomar sempre Darunavir Krka em conjunto com ritonavir. Darunavir Krka não atua adequadamente sem ritonavir.
- A criança deve tomar as doses apropriadas de Darunavir Krka e ritonavir, duas vezes por dia ou uma vez por dia. Se Darunavir Krka for prescrito duas vezes por dia, a criança deve tomar uma dose de manhã e uma dose ao final da tarde. O médico da sua criança irá determinar qual a dose mais apropriada.
- A criança deve tomar Darunavir Krka com alimentos. Darunavir Krka não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimentos não é importante.
- A criança deve engolir os comprimidos com uma bebida, por exemplo água ou leite.

Se tomar mais Darunavir Krka do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar Darunavir Krka

Caso se recorde **no período de 6 horas** deverá tomar a dose esquecida imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 6 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar após tomar Darunavir Krka e ritonavir

Se vomitar **dentro de 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Darunavir Krka e ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de Darunavir Krka e ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

Não pare de tomar Darunavir Krka sem falar previamente com o seu médico

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar Darunavir Krka mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de começar Darunavir Krka o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais de sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vômitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor ou desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. Portanto, é importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com Darunavir Krka.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores)

- diarreia.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores)

- vômitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formigueiro ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores)

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento do coração rápido
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdômen, prisão de ventre, arroto
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tireoideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluídos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infeção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 utilizadores)

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento do coração lento, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que Darunavir Krka. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Darunavir Krka

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Prazo de validade após primeira abertura: 3 meses.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Darunavir Krka

- A substância ativa é darunavir. Cada comprimido contém 600 mg de darunavir.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, crospovidona, hidroxipropilcelulose, sílica coloidal anidra, celulose microcristalina silicilada (celulose microcristalina; sílica coloidal anidra), estearato de magnésio (E470b) no núcleo do comprimido e álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio (E171), talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172) no revestimento por película.

Qual o aspeto de Darunavir Krka e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película (comprimido), castanho alaranjado, oval, biconvexo, com a inscrição “S2” numa das faces: Dimensões do comprimido: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka está disponível em frascos contendo 30 comprimidos revestidos por película (1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película), 60 comprimidos revestidos por película (2 frascos de 30 comprimidos revestidos por película), 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película) e 180 comprimidos revestidos por película (6 frascos de 30 comprimidos revestidos por película), numa caixa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>