

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Darunavir Teva 800 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 800 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, de formă ovală, de culoare roșie, marcat cu "800" pe una dintre fețe și cu o linie mediană pe cealaltă față, cu dimensiuni de aproximativ 21 mm x 10 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

Darunavir Teva, administrat concomitent cu cobicistat este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) la pacienții adulți și adolescenți (cu vârsta de peste 12 ani și greutatea corporală de cel puțin 40 kg) (vezi pct. 4.2).

Darunavir Teva 800 mg comprimate filmate poate fi utilizat pentru a asigura schemele terapeutice adecvate pentru tratamentul infecției cu HIV-1 la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 3 ani, și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg, care:

- nu au fost tratați anterior cu terapie antiretrovirală (TAR) (vezi pct. 4.2).
- au fost tratați anterior cu TAR, nu prezintă mutații de rezistență la darunavir (RAM-DRV) și au ARN plasmatic HIV-1 < 100.000 copii/ml și numărul de celule CD4+  $\geq$  100 celule  $\times$  10<sup>6</sup>/l. În luarea deciziei de a începe tratamentul cu Darunavir Teva la acești pacienți tratați anterior cu TAR, utilizarea Darunavir Teva trebuie să fie ghidată de testarea genotipică (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.4 și 5.1) .

#### 4.2 Doze și mod de administrare

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

Profilul de interacțiune al darunavir depinde de faptul dacă ritonavir sau cobicistat este utilizat ca potențator farmacocinetic. Prin urmare, darunavir poate avea contraindicații și recomandări diferite pentru medicamentele administrate concomitent, în funcție de potențatorul utilizat, ritonavir sau cobicistat (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

### Doze

Darunavir Teva trebuie administrat întotdeauna pe cale orală cu cobicistat sau cu o doză mică de ritonavir, ca potențator farmacocinetic, și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

Prin urmare, înainte de inițierea tratamentului cu Darunavir Teva, trebuie citit Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru cobicistat sau ritonavir. Cobicistat nu este indicat pentru utilizarea în scheme de tratament de două ori pe zi sau pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani și cu greutate mai mică de 40 kg.

Alte forme farmaceutice/concentrații pot fi mai adecvate pentru administrarea în cazul copiilor și adolescenților sau în cazul pacienților cu probleme de înghițire a comprimatelor de darunavir.

### *Pacienți adulți netratați anterior cu TAR*

Doza recomandată este de 800 mg o dată pe zi, administrată în asociere cu cobicistat 150 mg o dată pe zi sau cu ritonavir 100 mg o dată pe zi și cu alimente. Darunavir Teva 800 mg comprimate filmate poate fi utilizat pentru schema terapeutică cu 800 mg o dată pe zi.

### *Pacienți adulți tratați anterior cu TAR*

Schemele de administrare recomandate sunt următoarele:

- La pacienții adulți tratați anterior cu TAR, fără mutații asociate cu rezistență la darunavir (DRV-RAMs)\* și care au concentrații plasmatice de ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și numărul celulelor CD4+  $\geq$  100 celule x 10<sup>6</sup>/l (vezi pct. 4.1) poate fi utilizată o schemă de tratament cu doza de 800 mg, administrată o dată pe zi împreună cu cobicistat 150 mg o dată pe zi sau cu ritonavir 100 mg o dată pe zi, utilizate împreună cu alimente. Darunavir Teva 800 mg comprimate filmate poate fi utilizat pentru schema terapeutică cu 800 mg o dată pe zi.
- La toți ceilalți pacienți tratați anterior cu TAR sau dacă nu este disponibilă testarea genotipului HIV-1, doza recomandată este de 600 mg, de două ori pe zi, administrată împreună cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi, utilizate împreună cu alimente. Vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru alte concentrații de darunavir comprimate.

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

### *Copii și adolescenți care nu au fost tratați anterior cu TAR (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani și cu greutate corporală de cel puțin 40 kg)*

Doza recomandată este de 800 mg, o dată pe zi, concomitent cu ritonavir 100 mg o dată pe zi, administrate împreună cu alimente sau 800 mg o dată pe zi în asociere cu cobicistat 150 mg administrat o dată pe zi și împreună cu alimente (la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste). Comprimatele de Darunavir 800 mg pot fi utilizate pentru crearea regimului de tratament de 800 mg o dată pe zi. Doza de cobicistat care poate fi administrată concomitent cu darunavir la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost stabilită.

### *Copii și adolescenți care au fost tratați anterior cu TAR (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani și cu greutate corporală de cel puțin 40 kg)*

Doza de cobicistat care poate fi administrată concomitent cu darunavir la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost stabilită.

Schemele de administrare recomandate sunt următoarele:

- La pacienții tratați anterior cu TAR fără DRV-RAMs\* și care au concentrații plasmatice de ARN HIV-1 < 100.000 copii/ml și numărul celulelor CD4+  $\geq$  100 celule x 10<sup>6</sup>/l (vezi pct. 4.1) poate fi utilizată o schema de tratament cu doza de 800 mg, administrată o dată pe zi concomitent cu ritonavir 100 mg o dată pe zi, utilizate împreună cu alimente sau 800 mg o dată pe zi în asociere cu cobicistat 150 mg administrat o dată pe zi și împreună cu alimente (la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste). Darunavir Teva 800 mg comprimate poate fi utilizat pentru a obține schema terapeutică cu doza de 800 mg o dată pe zi. Doza de cobicistat

care trebuie utilizată concomitent cu Darunavir Teva la copiii cu vârsta sub 12 ani nu a fost stabilită.

- La toți ceilalți pacienți tratați anterior cu TAR sau dacă nu este disponibilă testarea genotipului HIV-1, doza recomandată este descrisă în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru alte concentrații de darunavir comprimate.

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

#### *Recomandare cu privire la dozele omise*

Dacă a fost omisă o doză zilnică de Darunavir Teva și/sau cobicistat sau ritonavir în interval de 12 ore de la momentul la care era administrată în mod obișnuit, pacienții trebuie instruiți să ia doza prescrisă de Darunavir Teva și cobicistat sau ritonavir împreună cu alimente, cât mai repede posibil. Dacă omisiunea a fost remarcată mai târziu de 12 ore de la momentul administrării obișnuite, doza omisă nu trebuie luată și pacientul trebuie să se rezume la schema de tratament obișnuită.

Această recomandare are la bază timpul de înjumătățire plasmatică al darunavir în prezența cobicistat sau ritonavir și intervalul recomandat între doze de aproximativ 24 ore.

În cazul în care pacientul vomită în interval de 4 ore de la administrarea medicamentului, trebuie administrată în cel mai scurt timp o altă doză de Darunavir Teva 800 mg concomitent cu cobicistat sau ritonavir și împreună cu alimente. În cazul în care pacientul vomită la mai mult de 4 ore după administrarea medicamentului, pacientul nu trebuie să ia o altă doză de Darunavir Teva 800 mg concomitent cu cobicistat sau ritonavir până la momentul utilizării dozei următoare, conform planificării.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârșnici*

La acest grup de pacienți sunt disponibile informații limitate și, prin urmare, darunavir trebuie utilizat cu prudență la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

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

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor de darunavir/ritonavir la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2). Cobicistat nu a fost studiat la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă și, prin urmare, nu se poate face o recomandare cu privire la utilizarea darunavir/cobicistat la acești pacienți.

Cobicistat inhibă secreția tubulară a creatininei și poate duce la creșteri modeste ale creatininei serice și scăderi modeste ale clearance-ului creatininei. Prin urmare, utilizarea clearance-ului creatininei pentru estimarea capacității de eliminare renală, poate induce în eroare. Prin urmare, tratamentul cu cobicistat, ca potențator farmacocinetic al darunavir, nu trebuie inițiat la pacienți cu clearance al creatininei mai mic de 70 ml/min, în cazul în care orice medicament administrat concomitent necesită ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei, de exemplu: emtricitabină, lamivudină, tenofovir disoproxil (fumarat, fosfat sau succinat) sau adefovir dipovoxil.

Pentru informații despre cobicistat, citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru acesta.

##### *Copii și adolescenți*

Darunavir nu trebuie utilizat la copii

- cu vârsta sub 3 ani din motive de siguranță (vezi pct. 4.4 și 5.3), sau

- cu greutatea corporală sub 15 kg, deoarece doza pentru această categorie nu a fost stabilită la un număr suficient de pacienți (vezi pct. 5.1).

Darunavir administrat concomitent cu cobicistat nu trebuie utilizat în cazul copiilor cu vârsta între 3 și 11 ani, cu greutatea < 40 kg, întrucât nu a fost stabilită doza de cobicistat adecvată pentru această grupă de copii (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Darunavir Teva 800 mg comprimate nu sunt recomandate pentru această categorie de pacienți. Sunt disponibile alte formulări farmaceutice, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru alte concentrații de darunavir comprimate.

#### *Sarcină și postpartum*

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

Tratamentul cu darunavir/cobicistat 800 /150 mg în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir (vezi pct. 4.4. și 5.2). Prin urmare, tratamentul cu darunavir/cobicistat nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar în cazul femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu darunavir/cobicistat, tratamentul trebuie schimbat cu un regim alternativ (vezi pct. 4.4 și 4.6). Darunavir/ritonavir poate fi luat în considerare ca o alternativă.

#### Mod de administrare

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

### **4.3 Contraindicații**

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

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

Tratamentul concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente din cauza scăderii așteptate a concentrațiilor plasmatiche de darunavir, ritonavir și cobicistat și posibilității pierderii efectului terapeutic (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Această atenționare este valabilă pentru darunavir potențat cu ritonavir sau cobicistat administrat concomitent cu:

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

Această atenționare este valabilă pentru darunavir potențat cu cobicistat, dar nu și atunci când ritonavir este utilizat pentru potențare, în cazul administrării concomitente cu:

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

Darunavir potențat cu ritonavir sau cu cobicistat inhibă eliminarea substanțelor active al căror clearance depinde în foarte mare măsură de CYP3A, ceea ce are ca rezultat creșterea expunerii la medicamentul administrat concomitent. Prin urmare, tratamentul concomitent cu astfel de medicamente, ale căror concentrații plasmatiche crescute sunt asociate cu reacții adverse grave și/sau

care pot pune viața în pericol este contraindicat (se aplică pentru darunavir potențat cu ritonavir sau cobicistat). Aceste substanțe active includ, de exemplu:

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

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

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

Darunavir trebuie întotdeauna administrat oral, concomitent cu cobicistat sau cu ritonavir în doză mică drept potențator farmacocinetic și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.2). Prin urmare, înainte de inițierea tratamentului cu darunavir, trebuie citit Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru ritonavir sau pentru cobicistat, după caz.

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

Darunavirul se leagă predominant de  $\alpha_1$ -glicoproteina acidă. Această legare de proteine este dependentă de concentrație și este indicator pentru saturarea legăturii. Prin urmare, nu poate fi exclusă dislocarea proteinelor de către medicamentele care sunt legate în proporție mare de  $\alpha_1$ -glicoproteina acidă (vezi pct. 4.5).

#### Pacienți tratați anterior cu TAR – administrare o dată pe zi

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

#### Copii și adolescenți

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

*Sarcină*

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

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

### Vârstnici

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

### Reacții cutanate severe

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

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

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

### Hepatotoxicitate

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

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

Dacă la pacienții care utilizează darunavir utilizat în asociere cu cobicistat sau cu ritonavir în doză mică se dovedește apariția unei disfuncții hepatice noi sau agravarea celei existente (inclusiv o creștere

semnificativă clinic a valorii serice a enzimelor hepatice și/sau simptome cum sunt fatigabilitate, anorexie, greață, icter, urină închisă la culoare, sensibilitate hepatică, hepatomegalie) trebuie luată în considerare întreruperea sau oprirea imediată a tratamentului.

### Pacienți cu afecțiuni concomitente

#### *Insuficiență hepatică*

Deoarece siguranța și eficacitatea darunavir nu au fost stabilite la pacienții cu tulburări hepatice severe subiacente, administrarea darunavir este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Darunavir trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau medie, din cauza creșterii concentrațiilor plasmaticice de darunavir liber (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozelor de darunavir/ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. Pentru că darunavir și ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticice, este puțin probabil că aceștia vor fi îndepărtați în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală. Prin urmare, nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2). Cobicistat nu a fost studiat la pacienții care efectuează ședințe de dializă, prin urmare nu se poate formula nicio recomandare privind utilizarea darunavir/cobicistat la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

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

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

#### *Pacienți cu hemofilie*

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

#### *Greutate corporală și parametri metabolici*

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

#### Osteonecroză

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

#### Sindromul inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV și cu deficit imun sever la inițierea terapiei antiretrovirale combinate

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

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

#### Interacțiuni cu alte medicamente

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

#### *Potențator farmacocinetic și medicamente administrate concomitent*

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

- Darunavir potențat cu cobicistat este mai sensibil la prezența unui efect inductor asupra CYP3A: prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a darunavir/cobicistat și a inductorilor puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.3), iar utilizarea concomitentă cu inductori slabi până la moderați ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea de darunavir/ritonavir și darunavir/cobicistat concomitent cu inductori puternici ai CYP3A precum lopinavir/ritonavir, rifampicină și preparate din plante pe bază de sunătoare, *Hypericum perforatum* (vezi pct. 4.5).

- Spre deosebire de ritonavir, cobicistat nu are efect inductor la nivel enzimatic sau al proteinelor de transport (vezi pct. 4.5). Dacă se înlocuiește ritonavir cu cobicistat ca potențator farmacocinetic, este necesară precauție pe durata primelor două săptămâni de tratament cu darunavir/cobicistat, mai ales dacă dozele oricărui dintre medicamentele administrate concomitent au fost titrate sau ajustate pe durata utilizării ritonavir ca potențator farmacocinetic. În aceste cazuri poate fi necesară reducerea dozei medicamentului administrat concomitent.

Administrarea de efavirenz în asociere cu darunavir poate determina  $C_{min}$  suboptime de darunavir. Dacă efavirenz se utilizează în asociere cu darunavir, trebuie utilizată schema terapeutică cu darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg cu administrare de două ori pe zi. Vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru alte concentrații de darunavir comprimate (vezi pct. 4.5).

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

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Profilul de interacțiune al darunavir poate diferi în funcție de utilizarea ritonavir sau cobicistat ca potențator farmacocinetic. Prin urmare, recomandările privind utilizarea concomitentă a darunavir și a altor medicamente pot varia în funcție de utilizarea ca potențator farmacocinetic pentru darunavir a ritonavir sau cobicistat (vezi pct. 4.3 și 4.4); de asemenea, este necesară prudență pe durata primei perioade a tratamentului, în cazul în care se înlocuiește ritonavir cu cobicistat ca potențator farmacocinetic (vezi pct. 4.4).

#### **Medicamente care afectează expunerea la darunavir (ritonavir ca potențator farmacocinetic)**

Darunavir și ritonavir sunt metabolizate de CYP3A. Ar fi de așteptat ca medicamentele care au efect



inductor asupra CYP3A să mărească clearance-ul darunavirului și ritonavirului, având ca rezultat concentrații plasmatice mai mici de darunavir și ritonavir, cu tendință de pierdere a efectului terapeutic și posibila dezvoltare a rezistenței (vezi pct. 4.3 și 4.4). Inductorii CYP3A sunt contraindicați și includ rifampicina, sunătoarea și lopinavir.

Administrarea concomitentă de darunavir și ritonavir, precum și de alte medicamente care inhibă CYP3A poate să scadă clearance-ul darunavirului și ritonavirului și poate determina concentrații plasmatice crescute de darunavir și ritonavir. Nu se recomandă și este necesară precauția la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici CYP3A4, aceste interacțiuni sunt descrise în tabelul de interacțiuni medicamentoase de mai jos (de exemplu: indinavir, antifungice din clasa azolilor cum este clotrimazol).

#### **Medicamente care influențează expunerea la darunavir (cobicistat ca potențator farmacocinetic)**

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

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

#### **Medicamente care pot fi influențate de administrarea darunavir potențat cu ritonavir**

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

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

Darunavir potențat în administrare concomitentă cu medicamente care au metaboliți activi formați cu CYP3A poate determina reducerea concentrațiilor plasmatice ale acestor metaboliți activi, ceea ce este poate duce la o potențare a pierderii efectului terapeutic (vezi tabelul de Interacțiuni medicamentoase de mai jos).

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

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

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

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

### **Medicamente care pot fi influențate de darunavir potențat cu cobicistat**

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

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

### **Tabel de interacțiuni**

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

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

Profilul de interacțiune al darunavir poate diferi în funcție de utilizarea ritonavir sau cobicistat ca potențator farmacocinetic. Astfel, pot exista recomandări diferite privind utilizarea concomitentă a darunavir și a altor medicamente, în funcție de potențarea cu ritonavir sau cobicistat. Niciunul dintre studiile privind interacțiunile prezentate în tabel nu au fost efectuate cu darunavir potențat cu cobicistat. Sunt valabile aceleași recomandări, dacă nu se indică în mod specific. Pentru informații suplimentare privind cobicistat, citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru cobicistat.

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

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

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

<b>INTERACȚIUNI ȘI DOZE RECOMANDATE ÎN CAZUL ADMINISTRĂRII ÎN ASOCIERE CU ALTE MEDICAMENTE</b>		
<b>Exemple de medicamente clasificate după aria terapeutică</b>	<b>Interacțiunea Modificarea mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
<b>MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE ÎN HIV</b>		
<b><i>Inhibitori ai transferului catenar al integralei</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir ASC ↓ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * utilizând comparații între studii încrucișate și date farmacocinetice istorice	Darunavir potențat poate fi administrat concomitent cu dolutegravir, fără ajustări ale dozei.
Raltegravir	Unele studii clinice sugerează că raltegravir poate determina o scădere moderată a concentrației plasmatice a darunavir.	În prezent, efectul raltegravir asupra concentrației plasmatice a darunavir nu pare a fi relevant din punct de vedere clinic. Darunavir potențat și raltegravir pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.
<b><i>Inhibitori nucleo(z)tidici de reverstranscriptază (INRT)</i></b>		
Didanozină 400 mg o dată pe zi	didanozină ASC ↓ 9% didanozină C <sub>min</sub> ND didanozină C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir potențat poate fi utilizat concomitent cu didanozină, fără ajustări ale dozei. Didanozina trebuie administrată pe stomacul gol, astfel trebuie administrată cu 1 oră înainte de sau cu 2 ore după administrarea darunavir potențat, împreună cu alimente.
Tenofovir disoproxil 245 mg o dată pe zi	tenofovir ASC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir ASC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir din cauza efectului asupra transportului MDR-1 în tubii renali)	Monitorizarea funcției renale poate fi indicată când darunavir potențat este administrat în asociere cu tenofovir disoproxil, în special la pacienți cu boli subiacente sistemice sau renale, sau la pacienți care utilizează medicamente nefrotoxice.  Darunavir administrat concomitent cu cobicistat scade clearance-ul creatininei. Citiți pct. 4.4 dacă ajustarea dozei de tenofovir disoproxil se face în funcție de clearance-ul creatininei.
Emitricitabină/tenofovir alafenamidă	Tenofovir alafenamidă ↔ Tenofovir ↑	Doza recomandată de emitricitabină/tenofovir alafenamidă este 200/10 mg o dată pe zi atunci când este utilizată împreună cu darunavir potențat.

Abacavir Emtricitabină Lamivudină Stavudină Zidovudină	Nestudiată. Pe baza diferitelor căi de eliminare a altor INRT, zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, care sunt excretate în principal pe cale renală, și abacavirul, pentru care metabolizarea nu este mediată de către CYP450, nu sunt de anticipat niciun fel de interacțiuni pentru aceste substanțe active și darunavir potențat.	Darunavir potențat poate fi utilizat împreună cu aceste INRT, fără a fi necesară ajustarea dozei.  Darunavir administrat concomitent cu cobicistat scade clearance-ul creatininei. Citiți pct. 4.4 dacă ajustarea dozei de emtricitabină sau lamivudină se face în funcție de clearance-ul creatininei.
<b><i>Inhibitori non-nucleo(z/t)idici de reverstranscriptază (INNRT)</i></b>		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi	efavirenz ASC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir ASC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz din cauza inhibării CYP3A) (↓ darunavir din cauza inducției CYP3A)	Monitorizarea clinică pentru toxicitatea asupra sistemului nervos central asociată cu expunerea crescută la efavirenz poate fi indicată când darunavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, este administrat în asociere cu efavirenz.  Efavirenz în asociere cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi poate determina C <sub>min</sub> suboptime de darunavir. Dacă efavirenz se utilizează în asociere cu darunavir/ritonavir, trebuie utilizat darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).  Nu se recomandă administrarea concomitentă cu darunavir administrat împreună cu cobicistat (vezi pct. 4.4).
Etravirină 100 mg de două ori pe zi	etravirină ASC ↓ 37% etravirină C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirină C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir ASC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, poate fi administrat concomitent cu etravirină <b>200 mg de două ori pe zi</b> , fără ajustări ale dozei.  Nu se recomandă administrarea concomitentă cu darunavir administrat împreună cu cobicistat (vezi pct. 4.4).
Nevirapină 200 mg de două ori pe zi	nevirapină ASC ↑ 27% nevirapină C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapină C <sub>max</sub> ↑ 18% #darunavir: concentrațiile au fost în concordanță cu datele obținute anterior. (↑ nevirapină din cauza inhibării CYP3A)	Darunavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, cu nevirapină poate fi utilizat fără ajustări ale dozei.  Nu se recomandă administrarea concomitentă cu darunavir administrat împreună cu cobicistat (vezi pct. 4.4).
Rilpivirină 150 mg o dată pe zi	rilpivirină ASC ↑ 130% rilpivirină C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirină C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir potențat poate fi utilizat concomitent cu rilpivirină, fără ajustări ale dozei.

<b><i>Inhibitori de protează HIV (IP) - fără administrare suplimentară concomitentă cu o doză mică de ritonavir</i></b> <sup>†</sup>		
<p>Atazanavir 300 mg o dată pe zi</p>	<p>atazanavir ASC ↔ atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir ASC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: comparație între atazanavir/ritonavir 300/100 mg o dată pe zi față de atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi. Darunavir: comparație între darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi față de darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi în asociere cu atazanavir 300 mg o dată pe zi.</p>	<p>Darunavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir și atazanavir poate fi utilizat fără ajustări ale dozei.</p> <p>Darunavir administrat împreună cu cobicistat nu trebuie utilizat în asociere cu alt medicament antiretroviral care necesită potențare farmacocinetică prin intermediul administrării concomitente cu un inhibitor al CYP3A4 (vezi pct. 4.5).</p>
<p>Indinavir 800 mg de două ori pe zi</p>	<p>indinavir ASC ↑ 23% indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C<sub>max</sub> ↔ #darunavir ASC ↑ 24% #darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: comparație între indinavir/ritonavir 800/100 mg de două ori pe zi față de indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg de două ori pe zi. Darunavir: comparație între darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi față de darunavir/ritonavir 400/100 mg în asociere cu indinavir 800 mg de două ori pe zi.</p>	<p>Când este utilizat în asociere cu darunavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, poate fi necesară ajustarea dozei de indinavir de la 800 mg de două ori pe zi la 600 mg de două ori pe zi, în caz de intoleranță.</p> <p>Darunavir administrat împreună cu cobicistat nu trebuie utilizat în asociere cu alt medicament antiretroviral care necesită potențare farmacocinetică prin intermediul administrării concomitente cu un inhibitor al CYP3A4 (vezi pct. 4.5).</p>
<p>Saquinavir 1000 mg de două ori pe zi</p>	<p>#darunavir ASC ↓ 26% #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17% saquinavir ASC ↓ 6% saquinavir C<sub>min</sub> ↓ 18% saquinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: comparație între saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi față de saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg de două ori pe zi. Darunavir: comparație între darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi față de darunavir/ritonavir 400/100 mg în asociere cu saquinavir 1000 mg de două ori pe zi.</p>	<p>Nu este recomandată asocierea darunavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, cu saquinavir.</p> <p>Darunavir administrat împreună cu cobicistat nu trebuie utilizat în asociere cu alt medicament antiretroviral care necesită potențare farmacocinetică prin intermediul administrării concomitente cu un inhibitor al CYP3A4 (vezi pct. 4.5).</p>
<b><i>Inhibitori de protează HIV (IP) - cu administrare concomitentă de doză mică de ritonavir</i></b> <sup>†</sup>		

Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi	lopinavir ASC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir ASC ↓ 38%‡ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51%‡ darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21%‡ lopinavir ASC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir ASC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% ‡ pe baza valorilor non-normalizate cu doza	Din cauza unei reduceri a expunerii (ASC) la darunavir cu 40%, nu s-au stabilit dozele adecvate ale asocierii. Prin urmare, este contraindicată asocierea între darunavir potențat și combinația medicamentoasă lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3).
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORULUI CCR5</b>		
Maraviroc 150 mg de două ori pe zi	maraviroc ASC ↑ 305% maraviroc C <sub>min</sub> ND maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129% Concentrațiile de darunavir/ritonavir au fost în concordanță cu datele obținute anterior.	Doza de maraviroc trebuie să fie 150 mg de două ori pe zi când este administrat concomitent cu darunavir potențat.
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ADRENERGICI α1</b>		
Alfuzosin	Pe baza considerentelor teoretice, este de așteptat ca darunavir să crească concentrațiile plasmatiche de alfuzosin (inhibare CYP3A).	Este contraindicată asocierea de darunavir potențat și alfuzosin (vezi pct. 4.3)
<b>ANESTEZICE</b>		
Alfentanil	Nestudiată. Metabolizarea alfentanil este mediată prin intermediul CYP3A, și prin urmare poate fi inhibată de către darunavir potențat.	Utilizarea concomitentă cu darunavir potențat, poate necesita scăderea dozei de alfentanil și necesită monitorizare pentru apariția riscului de deprimare respiratorie prelungită sau întârziată.
<b>ANTIANGINOASE/ANTIARITMICE</b>		
Disopiramidă Flecainidă Lidocaină (administrată sistemic) Mexiletină Propafenonă	Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmatiche ale acestor antiaritmice. (inhibarea CYP3A și/sau CYP2D6)	Este necesară prudență și dacă este posibil se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice a acestor antiaritmice în cazul administrării concomitent cu darunavir potențat.
Amiodaronă Bepridil Dronedaronă Ivabradină Quinidină Ranolazină		Este contraindicată administrarea concomitentă a darunavir potențat cu bepridil, dronedaronă, ivabradină, quinidină, sau ranolazină (vezi pct. 4.3).
Digoxină 0,4 mg doză unică	digoxină ASC ↑ 61% digoxină C <sub>min</sub> ND digoxină C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxină probabil din cauza inhibării P-gp)	Dat fiind că digoxina are un indice terapeutic îngust, este recomandat să fie prescrisă doza cea mai mică posibil de digoxină în caz că digoxina este administrată pacienților aflați în tratament cu darunavir potențat. Doza de digoxină trebuie să fie stabilită atent pentru a obține efectul clinic dorit, în timp ce este evaluată starea clinică generală a subiectului.
<b>ANTIBIOTICE</b>		

Claritromicină 500 mg de două ori pe zi	claritromicină ASC ↑ 57% claritromicină C <sub>min</sub> ↑ 174% claritromicină C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir ASC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Nu au fost detectabile concentrațiile metabolitului 14-OH-claritromicină când s-a asociat darunavir/ritonavir. (↑ claritromicină din cauza inhibării CYP3A și a inhibării posibile a Pgp)	Este necesară prudență în asocierea de claritromicină cu darunavir potențat.  În cazul pacienților cu insuficiență renală trebuie citit Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru doza recomandată de claritromicină.
<b>ANTICOAGULANTE/INHIBITORI AI AGREGĂRII TROMBOCITARE</b>		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Nestudiată. Administrarea concomitentă de darunavir potențat cu aceste anticoagulante poate să crească concentrațiile plasmatice ale anticoagulantului, ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. (inhibarea CYP3A și/sau P-gp)	Nu este recomandată utilizarea concomitentă de darunavir potențat cu aceste anticoagulante.
Dabigatran Ticagrelor  Clopidogrel	Nestudiată. Administrarea concomitentă cu darunavir potențat poate duce la o creștere substanțială a expunerii la dabigatran și ticagrelor.  Nestudiată. Administrarea concomitentă a clopidogrelului cu darunavir potențat se așteaptă să scadă concentrația plasmatică a metabolitului activ al clopidogrelului, care poate reduce activitatea antiplachetară a clopidogrelului.	Este contraindicată administrarea concomitentă a darunavir potențat cu dabigatran sau ticagrelor (vezi pct. 4.3)  Nu este recomandată administrarea clopidogrelului cu darunavir potențat.  Este recomandată utilizarea altor antitrombotice care nu sunt afectate de inhibarea sau inducția CYP (de exemplu, prasugrel).
Warfarină	Nestudiată. În cazul administrării concomitente cu darunavir potențat, pot fi afectate concentrațiile plasmatice de warfarină.	Raportul internațional normalizat (INR) trebuie monitorizat atunci când warfarina este asociată cu darunavir potențat.
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>		
Fenobarbital Fenitoină	Nestudiată. Fenobarbitalul și fenitoina pot avea ca efect scăderea concentrațiilor plasmatice ale darunavirului și potențiatorului farmacocinetic. (inducția enzimelor CYP450)	Darunavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, nu trebuie utilizat în asociere cu aceste medicamente.  Este contraindicată utilizarea concomitentă a acestor medicamente cu darunavir/cobicistat (vezi pct. 4.3).

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



Domperidonă	Nestudiată.	Este contraindicată administrarea concomitentă de domperidonă cu darunavir potențat.
<b>ANTIFUNGICE</b>		
Voriconazol	Nestudiată. Ritonavirul poate să scadă concentrațiile plasmatice ale voriconazolului. (inducția enzimelor CYP450)  Concentrațiile de voriconazol pot crește sau scădea în cazul administrării concomitente cu darunavir administrat împreună cu cobicistat. (inhibarea enzimelor CYP450).	Voriconazolul nu trebuie să fie administrat concomitent cu darunavir potențat, cu excepția cazului în care evaluarea raportului risc/beneficiu justifică utilizarea voriconazolului.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol  Clotrimazol	Nestudiată. Darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmatice ale antifungicelor, iar posaconazol, isavuconazol, itraconazol sau fluconazol pot crește concentrațiile de darunavir. (inhibarea CYP3A și/sau P-gp)  Nestudiată. Utilizarea sistemică concomitentă a clotrimazolului și darunavirului potențat, poate crește concentrațiile plasmatice ale darunavirului și/sau clotrimazolului. Darunavir ASC <sub>24ore</sub> ↑ 33% (pe baza modelului farmacocinetic al populației)	Este necesară precauție și este recomandată monitorizarea clinică. Când este necesară administrarea concomitentă cu darunavir, doza zilnică de itraconazol nu trebuie să depășească 200 mg
<b>ANTIGUTOASE</b>		
Colchicină	Nestudiată. Utilizarea concomitentă de colchicină și darunavir potențat, poate crește expunerea la colchicină. (inhibarea CYP3A și/sau gp-P)	La pacienții cu funcție renală și hepatică normală este recomandată o scădere a dozei de colchicină sau o întrerupere a tratamentului cu colchicină dacă este necesară administrarea concomitentă de darunavir potențat. Pacienților cu insuficiență renală sau hepatică le este contraindicată administrarea de colchicină concomitent cu darunavir potențat (vezi pct. 4.3 și 4.4).
<b>ANTIMALARICE</b>		
Artemeter/ Lumefantrină 80/480 mg, 6 doze la 0, 8, 24, 36, 48, și 60 de ore	artemeter ASC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18% dihidroartemisinină ASC ↓ 18% dihidroartemisinină C <sub>min</sub> ↔ dihidroartemisinină C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrină ASC ↑ 175% lumefantrină C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrină C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Asocierea dintre darunavir potențat și artemeter/lumefantrină se poate utiliza fără ajustarea dozelor; cu toate acestea, din cauza creșterii expunerii la lumefantrină, asocierea trebuie utilizată cu prudență.
<b>ANTIMICOBACTERIENE</b>		

<p>Rifampicină Rifapentină</p>	<p>Nestudiată. Rifapentina și rifampicina sunt inductori puternici ai activității CYP3A și s-a demonstrat că determină o scădere marcată a concentrațiilor altor inhibitori de protează, ceea ce poate avea ca rezultat pierderea răspunsului virologic și o dezvoltare a rezistenței (inducția enzimelor CYP450). În încercările de a depăși expunerea scăzută prin creșterea dozei altor inhibitori de protează cu ritonavir, în cazul rifampicinei a fost observată creșterea frecvenței de apariție a reacțiilor hepatice.</p>	<p>Asocierea de rifapentină și darunavir potențat nu este recomandată.</p> <p>Administrarea concomitentă de rifampicină cu darunavir potențat este contraindicată (vezi pct. 4.3).</p>
<p>Rifabutină 150 mg o dată la fiecare două zile</p>	<p>rifabutina ASC** ↑ 55% rifabutina C<sub>min</sub>** ↑ ND rifabutina C<sub>max</sub>** ↔ darunavir ASC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% **suma părților active ale rifabutinei (medicamentul mamă + metabolitul 25-O-dezacetil)</p> <p>Studiul clinic de interacțiune medicamentoasă a demonstrat o expunere zilnică sistemică comparabilă pentru rifabutină între un tratament numai cu 300 mg o dată pe zi și un tratament cu 150 mg o dată la fiecare două zile în asociere cu darunavir/ritonavir (600/100 mg de două ori pe zi), cu o creștere de aproape 10 ori a expunerii zilnice la metabolitul activ 25-O-dezacetilrifabutină.</p> <p>În plus, ASC a sumei părților active ale rifabutinei (medicamentul mamă + metabolitul 25-O-dezacetilrifabutină) a crescut de 1,6 ori, în timp ce C<sub>max</sub> a rămas comparabilă. Lipsesc datele de comparație cu o doză de referință de 150 mg o dată pe zi.</p> <p>(Rifabutina este un inductor și un substrat pentru CYP3A.) O creștere a expunerii sistemice la darunavir a fost observată când darunavir administrat concomitent cu 100 mg ritonavir a fost administrat concomitent cu rifabutină (150 mg o dată la fiecare două zile).</p>	<p>O reducere a dozei rifabutinei cu 75% din doza uzuală de 300 mg pe zi (adică rifabutină 150 mg o dată la fiecare două zile) și monitorizarea atentă a evenimentelor adverse determinate de rifabutina este necesară la pacienții cărora li se administrează această asociere. În cazul unor probleme de siguranță, trebuie avute în vedere o creștere ulterioară a intervalului dintre dozele de rifabutină și/sau monitorizarea concentrațiilor de rifabutină.</p> <p>Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind tratamentul adecvat al tuberculozei la pacienții infectați cu HIV.</p> <p>Pe baza profilului de siguranță al darunavir/ritonavir, această creștere a expunerii la darunavir în prezența rifabutinei nu necesită ajustarea dozei pentru darunavir/ritonavir.</p> <p>Pe baza modelului farmacocinetic, această reducere de 75% a dozei este, de asemenea, aplicabilă dacă pacienților li se administrează rifabutină la alte doze decât 300 mg/zi.</p> <p>Nu este recomandată administrarea concomitentă de rifabutină cu darunavir administrat împreună cu cobicistat .</p>
<p><b>ANTINEOPLAZICE</b></p>		

Dasatinib Nilotinib Vinblastină Vincristină	Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir să crească concentrațiile plasmaticice ale acestor antineoplazice. (inhibarea CYP3A)	Concentrațiile acestor medicamente pot crește în cazul administrării concomitente cu darunavir potențat ceea ce conduce la un potențial de creștere a evenimentelor adverse asociate de obicei cu aceste medicamente. Se recomandă prudență la asocierea unuia dintre acești agenți neoplazici și darunavir potențat.  Nu este recomandată utilizarea concomitentă de everolimus sau irinotecan cu darunavir potențat.
<b>ANTIPSIHOTICE/NEUROLEPTICE</b>		
Quetiapină	Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmaticice ale acestor antipsihotice (inhibarea CYP3A)	Administrarea concomitentă darunavir potențat și quetiapină este contraindicată deoarece poate crește toxicitatea quetiapinei. Concentrații crescute de quetiapină pot duce la comă. (vezi pct. 4.3)
Perfenazină Risperidonă Tioridazină	Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmaticice ale acestor antipsihotice. (inhibarea CYP3A, CYP2D6 și/sau P-gp)	În cazul administrării concomitente cu darunavir potențat, poate fi necesară o reducere a dozei acestor medicamente.  Este contraindicată administrarea de darunavir potențat concomitent cu lurasidonă, pimozidă sau sertindol (vezi pct. 4.3)
Lurasidonă Pimozidă Sertindol		
<b>β-BLOCANTE</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmaticice ale acestor β-blocante. (inhibarea CYP2D6)	Este recomandată monitorizare clinică atunci când darunavir potențat se administrează concomitent cu β-blocante. Trebuie avută în vedere reducerea dozei β-blocantului.
<b>BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU</b>		
Amlodipină Diltiazem Felodipină Nicardipină Nifedipină Verapamil	Nestudiată. Se așteaptă ca darunavir potențat să crească concentrațiile plasmaticice ale blocantelor canalelor de calciu. (inhibarea CYP3A și/sau CYP2D6)	Monitorizarea clinică a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse este recomandată când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu darunavir potențat.

<b>CORTICOSTEROIZI</b>		
Corticosteroidi metabolizați în principal de CYP3A (sunt incluse betametazonă, budesonid, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon)	Fluticazonă: Într-un studiu clinic, în care au fost administrate concomitent capsule de 100 mg ritonavir de două ori pe zi cu 50 µg propionat de fluticazonă intranasal (de 4 ori pe zi) timp de 7 zile la subiecți sănătoși, concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă au crescut semnificativ, în vreme ce valorile cortizolului endogen au scăzut cu aproximativ 86% (Î 90%, între 82-89%). Efecte mai mari pot fi anticipate la administrarea inhalatorie a fluticazonei. La pacienții în tratament cu ritonavir și fluticazonă administrată intranasal sau pe cale inhalatorie au fost raportate efecte corticosteroidiene sistemice, incluzând sindromul Cushing și inhibarea corticosuprarenaliană. Nu se cunosc efectele unei expuneri sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice de ritonavir.  Alți corticosteroidi: interacțiune nestudiată. Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot crește la administrarea concomitentă de darunavir potențat, rezultând concentrații plasmatice reduse de cortisol.	Administrarea concomitentă de darunavir potențat și corticosteroidi (toate căile de administrare) metabolizați de CYP3A poate crește riscul de apariție a efectelor sistemice care includ sindrom Cushing și supresia glandelor suprarenale.  Administrarea concomitentă cu corticosteroidi metabolizați de CYP3A nu este recomandată, cu excepția cazului în care beneficiul potențial al pacientului depășește riscul, situație în care pacienții trebuie monitorizați pentru efectele sistemice ale corticoidilor.  Ar trebui luați în considerare, în special în cazul utilizării de lungă durată, corticosteroidi alternativi care sunt mai puțin dependenți de metabolizarea de către CYP3A, de exemplu beclometazonă.
Dexametazonă (sistemic)	Nestudiată. Dexametazona poate scădea concentrațiile plasmatice ale darunavirului. (inducția CYP3A)	Dexametazona administrată sistemic trebuie utilizată cu prudență atunci când este asociată cu darunavir potențat.
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ENDOTELINEI</b>		
Bosentan	Nestudiat. Utilizarea concomitentă de bosentan și darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmatice ale bosentanului. Se așteaptă ca bosentan să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavirului și/sau ale potențatorului său farmacocinetic. (inducția CYP3A)	Trebuie monitorizată tolerabilitatea pacienților la bosentan când se administrează concomitent cu darunavir și o doză mică de ritonavir.  Nu este recomandată administrarea de darunavir cu cobicistat concomitent cu bosentan.
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ ÎN HEPATITA CU VIRUS C (HVC)</b>		
<b><i>Inhibitori de protează NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir potențat poate crește expunerea la grazoprevir. (inhibare CYP3A și OATP1B)	Este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și elbasvir/grazoprevir (vezi pct 4.3)
Glecaprevir/pibrentasvir	Pe baza considerentelor teoretice, darunavir potențat este posibil să crească expunerea la glecaprevir și pibrentasvir. (inhibarea P-gp, BCRP și/sau OATP1B1/3)	Nu este recomandată administrarea concomitentă de darunavir potențat și glecaprevir/pibrentasvir .
<b>PRODUSE PE BAZĂ DE PLANTE</b>		

Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nestudiată. Este de așteptat ca sunătoarea să scadă concentrațiile plasmatice de darunavir sau ale potențatorilor săi farmacocinetici. (inducția CYP450)	Darunavir potențat nu trebuie utilizat concomitent cu medicamente care conțin sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (vezi pct. 4.3). Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, se întrerupe administrarea acesteia și, dacă este posibil, se verifică valorile viremiei. Expunerea la darunavir (și, de asemenea, expunerea la ritonavir) poate crește la întreruperea administrării sunătoarei. Efectul inductor enzimatic poate persista cel puțin 2 săptămâni după încetarea tratamentului cu sunătoare.
<b>INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI</b>		
Lovastatină Simvastatină	Nestudiată. Lovastatina și simvastatina, este de așteptat să aibă concentrații plasmatice semnificativ crescute când sunt administrate concomitent cu darunavir potențat (inhibarea CYP3A).	Concentrațiile plasmatice crescute de lovastatină sau simvastatină pot cauza miopatie, inclusiv rabdomioliză. Prin urmare este contraindicată utilizarea concomitentă de darunavir potențat, în asociere cu lovastatină și simvastatină (vezi pct. 4.3).
Atorvastatină 10 mg o dată pe zi	atorvastatină ASC ↑ 3-4 ori atorvastatină C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 ori atorvastatină C <sub>max</sub> ↑ ≈2 ori #darunavir/ritonavir  atorvastatină ASC ↑ 290% <sup>Ω</sup> atorvastatină C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> atorvastatină C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> cu darunavir/cobicistat 800/150 mg	Când se dorește administrarea atorvastatinei cu darunavir potențat, se recomandă inițierea tratamentului cu o doză de 10 mg o dată pe zi. Creșterea treptată a dozei de atorvastatină poate fi ajustată după răspunsul clinic.
Pravastatină 40 mg doză unică	pravastatină ASC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatină C <sub>min</sub> ND pravastatină C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> la un subgrup limitat de subiecți a fost observată o creștere a expunerii de până la 5 ori.	Când este necesară administrarea de pravastatină și darunavir potențat, se recomandă inițierea tratamentului cu cea mai mică doză posibilă de pravastatină și creșterea treptată a acesteia până la efectul clinic dorit, concomitent cu monitorizarea pentru siguranță.
Rosuvastatină 10 mg o dată pe zi	rosuvastatină ASC ↑ 48% <sup>¶</sup> rosuvastatină C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>¶</sup> <sup>¶</sup> pe baza datelor existente cu darunavir/cobicistat  rosuvastatină ASC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatină C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatină C <sub>min</sub> ↑ ND <sup>§</sup> cu darunavir/cobicistat 800/150 mg	Când este necesară administrarea de rosuvastatină și darunavir potențat, se recomandă inițierea tratamentului cu cea mai mică doză posibilă de rosuvastatină și creșterea treptată a acesteia până la efectul clinic dorit, concomitent cu monitorizarea pentru siguranță.
<b>ALȚI MODIFICATORI AI LIPIDELOR</b>		
Lomitapidă	Pe baza considerentelor teoretice, se așteaptă ca darunavir potențat să crească expunerea la lomitapidă atunci când sunt administrate concomitent (inhibarea CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)
<b>ANTAGONIȘTII RECEPTORILOR H<sub>2</sub></b>		

Ranitidină 150 mg de două ori pe zi	#darunavir ASC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir potențat poate fi administrat concomitent cu antagoniști ai receptorilor H <sub>2</sub> fără ajustări ale dozei.
<b>IMUNOSUPRESOARE</b>		
Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Nestudiată. Expunerea la aceste imunosupresoare va fi mărită când acestea sunt administrate concomitent cu darunavir potențat (inhibarea CYP3A).	În cazul administrării concomitente, este necesară monitorizarea terapeutică a imunosupresorului.  Nu este recomandată utilizarea everolimus concomitent cu darunavir potențat.
<b>BETA-AGONIȘTI INHALATORI</b>		
Salmeterol	Nestudiat. Utilizarea concomitentă de salmeterol și darunavir potențat, poate crește concentrațiile plasmatice ale salmeterolului.	Nu este recomandată utilizarea concomitentă a salmeterolului și darunavir potențat. Asocierea cu salmeterol poate determina creșterea riscului de evenimente adverse cardiovasculare, care includ prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală.
<b>ANALGEZICE NARCOTICE / TRATAMENTUL DEPENDENȚEI DE OPIOIDE</b>		
Metadonă Doza individuală variază între 55 mg și 150 mg o dată pe zi	R(-) metadonă ASC ↓ 16% R(-) metadonă C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadonă C <sub>max</sub> ↓ 24%  Pe de altă parte, este de așteptat ca darunavir/cobicistat să crească concentrațiile plasmatice de metadonă (vezi RCP cobicistat)	Nu este necesară o ajustare a dozei de metadonă la începutul administrării concomitente de darunavir potențat. Cu toate acestea, o doză mai mare de metadonă poate fi necesară când sunt administrate concomitent o perioadă mai lungă de timp. Prin urmare, se recomandă monitorizarea clinică, deoarece terapia de întreținere poate necesita ajustări la unii pacienți.
Buprenorfină/naloxonă 8/2 mg–16/4 mg o dată pe zi	buprenorfină ASC ↓ 11% buprenorfină C <sub>min</sub> ↔ buprenorfină C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfină ASC ↑ 46% norbuprenorfină C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfină C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxonă ASC ↔ naloxonă C <sub>min</sub> ND naloxonă C <sub>max</sub> ↔	Importanța clinică a accentuării parametrilor farmacocinetici ai norbuprenorfinei nu a fost stabilită. Este posibil ca ajustări ale dozei să nu fie necesare, la administrarea concomitentă cu darunavir potențat, dar se recomandă o monitorizare clinică atentă pentru semne de intoxicație cu opioizi.
Fentanil Oxicodonă Tramadol	Pe baza considerentelor teoretice, darunavir potențat poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor analgezice (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A)	Se recomandă monitorizare clinică atunci când darunavir potențat este administrat concomitent cu aceste analgezice.
<b>CONTRACEPTIVE CU ESTROGEN</b>		

<p>Drospirenonă Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg o dată pe zi)</p> <p>Etinilestradiol Noretindronă 35 µg/1 mg o dată pe zi</p>	<p>drospirenonă ASC ↑ 58%<sup>ε</sup> drospirenonă C<sub>min</sub> ND<sup>ε</sup> drospirenonă C<sub>max</sub> ↑ 15%<sup>ε</sup> etinilestradiol ASC ↓ 30%<sup>ε</sup> etinilestradiol C<sub>min</sub> ND<sup>ε</sup> etinilestradiol C<sub>max</sub> ↓ 14%<sup>ε</sup> <sup>ε</sup> cu darunavir/cobicistat</p> <p>etinilestradiol ASC ↓ 44%<sup>β</sup> etinilestradiol C<sub>min</sub> ↓ 62%<sup>β</sup> etinilestradiol C<sub>max</sub> ↓ 32%<sup>β</sup> noretindronă ASC ↓ 14%<sup>β</sup> noretindronă C<sub>min</sub> ↓ 30%<sup>β</sup> noretindronă C<sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> cu darunavir/ritonavir</p>	<p>Când darunavir este administrat concomitent cu un produs care conține drospirenonă, se recomandă monitorizare clinică datorită potențialei hiperpotasemii</p> <p>Măsuri contraceptive alternative sau suplimentare sunt recomandate când contraceptive pe bază de estrogen sunt administrate concomitent cu darunavir potențat. Pacientele care folosesc estrogen ca terapie de substituție hormonală trebuie să fie monitorizate clinic pentru semne de insuficiență estrogenică.</p>
<b>ANTAGONIST OPIOID</b>		
Naloxegol	Nestudiată.	Administrarea concomitentă a darunavir potențat și naloxegol este contraindicată.
<b>INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZELI, TIPUL 5 (PDE-5)</b>		
<p>Pentru tratamentul disfuncției erectile Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>Într-un studiu de interacțiune <sup>#</sup>, a fost observată o expunere sistemică comparabilă la sildenafil în cazul administrării unice de 100 mg sildenafil și administrării unice de 25 mg sildenafil administrate concomitent cu darunavir și o doză mică de ritonavir.</p>	<p>Este contraindicată asocierea de avanafil și darunavir potențat (vezi pct. 4.3). Utilizarea concomitentă a altor inhibitori de PDE-5, pentru tratamentul disfuncției erectile, cu darunavir potențat trebuie efectuată cu prudență. Dacă este indicată utilizarea darunavir potențat, concomitent cu sildenafil, vardenafil sau tadalafil, se recomandă ca sildenafil în doză unică să nu depășească 25 mg în 48 de ore, vardenafil în doză unică să nu depășească 2,5 mg în 72 ore sau tadalafil în doză unică să nu depășească 10 mg în 72 ore.</p>
<p>Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Nestudiat. Utilizarea concomitentă de sildenafil sau tadalafil, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, și darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmatice ale sildenafilului sau tadalafilului (inhibarea CYP3A)</p>	<p>Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare nu a fost stabilită o doză sigură și eficace de sildenafil administrat concomitent cu darunavir potențat. Există un potențial crescut de evenimente adverse asociate cu sildenafil (inclusiv tulburări de vedere, hipotensiune arterială, erecție prelungită și sincopă). Prin urmare, este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și sildenafil administrat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).</p> <p>Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, nu este recomandată administrarea concomitentă de tadalafil cu darunavir potențat.</p>
<b>INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI</b>		

Omeprazol 20 mg o dată pe zi	#darunavir ASC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir potențat poate fi administrat concomitent cu inhibitorii pompei de protoni fără ajustări ale dozei.
<b>SEDATIVE/HIPNOTICE</b>		
Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zoldipem	Nestudiată. Sedativele/hipnoticele sunt metabolizate în proporție mare prin intermediul CYP3A. Administrarea concomitentă cu darunavir potențat poate determina o creștere mare a concentrației acestor medicamente.  În cazul în care midazolam administrat parenteral este administrat concomitent cu darunavir potențat, acesta poate determina o creștere mare a concentrației acestei benzodiazepine. Datele obținute în cazul utilizării concomitente de midazolam parenteral cu alți inhibitori de protează sugerează o posibilă creștere de 3-4 ori, a concentrațiilor plasmatiche de midazolam.	Este recomandată monitorizare clinică în cazul administrării darunavir potențat cu aceste sedative / hipnotice și trebuie avută în vedere scăderea dozei acestor sedative/hipnotice.  Dacă midazolam parenteral este administrat concomitent cu darunavir potențat, această administrare trebuie efectuată într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau unitate similară, care asigură monitorizare clinică atentă și abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare o ajustare a dozei de midazolam, în special dacă este administrată mai mult de o doză de midazolam.
Midazolam (oral) Triazolam		Este contraindicată administrarea de triazolam sau midazolam oral și darunavir potențat (vezi pct. 4.2)
<b>TRATAMENT PENTRU EJACULAREA PRECOCE</b>		
Dapoxetină	Nestudiată.	Administrarea concomitentă a darunavir potențat și dapoxetină este contraindicată.
<b>MEDICAMENTE UROLOGICE</b>		
Fesoterodină Solifenacin	Nestudiată.	A se utiliza cu precauție. A se monitoriza reacțiile adverse la fesoterodină sau solifenacin, reducerea dozei de fesoterodină sau solifenacin poate fi necesară.

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

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

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

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

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

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

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



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

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă darunavir este excretat în laptele uman. Studiile la șobolani au demonstrat că darunavir este excretat în lapte și că la concentrații mari (1000 mg/kg/ zi) a rezultat o acțiune toxică. Din cauza atât a potențialului de transmitere a HIV, cât și a potențialului de reacții adverse la copiii alăptați, mamele trebuie instruite să nu alăpteze în nici un caz, dacă li se administrează tratament cu darunavir.

#### Fertilitatea

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

În analiza la 96 de săptămâni, profilul de siguranță al darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi în tratamentul pacienților netratați anterior a fost similar celui observat cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi la pacienții tratați anterior, cu excepția stării de greață, care a fost observată mai frecvent la pacienții netratați anterior. Analiza a fost condusă de simptomul de greață de intensitate ușoară. În analiza la 192 de săptămâni la subiecții netratați anterior, în care durata medie de tratament cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi a fost, în medie, de 162,5 săptămâni, nu au fost identificate date noi privind siguranța.

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

Pentru informații referitoare la cobicistat, citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru cobicistat.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și pe categorii de frecvență. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### *Reacții adverse în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață*

Aparate, sisteme și organe conform clasificării MedDRA Categoriile de frecvență	Reacții adverse
<i>Infecții și infestări</i>	
Mai puțin frecvente	herpes simplex
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Mai puțin frecvente	trombocitopenie, neutropenie, anemie, leucopenie
Rare	creștere a numărului eozinofilelor
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	sindromul de reconstrucție inflamatorie imună, hipersensibilitate (la medicament)
<i>Tulburări endocrine</i>	
Mai puțin frecvente	hipotiroidism, creșterea tirotropinei în sânge
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Frecvente	diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, hiperlipidemie
Mai puțin frecvente	gută, anorexie, scăderea apetitului, scădere ponderală, creștere ponderală, hiperglicemie, rezistență la insulină, scăderea lipoproteinelor cu densitate mare, creștere a apetitului, polidipsie, creștere a lactat dehidrogenazei serice
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente	insomnie
Mai puțin frecvente	depresie, dezorientare, anxietate, tulburări ale somnului, vise anormale, coșmaruri, scăderea libidoului
Rare	stare confuzională, modificări ale dispoziției, neliniste
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente	cefalee, neuropatie periferică, amețeli
Mai puțin frecvente	letargie, parestezie, hipoestezie, disgeuzie, perturbarea atenției, afectarea memoriei, somnolență
Rare	sincopă, convulsii, ageuzie, perturbarea fazelor somnului

<i>Tulburări oculare</i>	
Mai puțin frecvente	hiperemie conjunctivală, xeroftalmie
Rare	tulburări ale vederii
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
Mai puțin frecvente	vertij
<i>Tulburări cardiace</i>	
Mai puțin frecvente	infarct miocardic, angină pectorală, interval QT prelungit pe electrocardiogramă, tahicardie
Rare	infarct miocardic acut, bradicardie sinusală, palpitații
<i>Tulburări vasculare</i>	
Mai puțin frecvente	hipertensiune arterială, eritem facial tranzitoriu
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Mai puțin frecvente	dispnee, tuse, epistaxis, iritație a gâtului
Rare	rinoree
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Foarte frecvente	diaree
Frecvente	vărsături, greață, durere abdominală, creștere a amilazei sanguine, dispepsie, distensie abdominală, flatulență
Mai puțin frecvente	pancreatită, gastrită, boală de reflux gastroesofagian, stomatită aftoasă, spasme gastrice sau esofagiene fără vărsături, xerostomie, disconfort abdominal, constipație, creștere a valorilor lipazei, eructații, disestezie bucală
Rare	stomatită, hematemeză, cheilită, buze uscate, limbă saburală
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Frecvente	creștere a alanin aminotransferazei
Mai puțin frecvente	hepatită, hepatită citolitică, steatoză hepatică, hepatomegalie, creștere a transaminazelor, creștere a aspartat aminotransferazei, creștere a bilirubinei plasmatică, creștere a fosfatazei alcaline plasmatică, creștere a gama glutamil transferazei
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	

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

*Reacții adverse observate cu darunavir/cobicistat la pacienții adulți*

Aparate, sisteme și organe conform clasificării MedDRA Categorii de frecvență	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Frecvente	hipersensibilitate (la medicament)
Mai puțin frecvente	sindromul inflamator de reconstrucție imunitară
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Frecvente	anorexie, diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, hiperlipidemie
<i>Tulburări psihice</i>	

Frecvente	visse anormale
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente	cefalee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Foarte frecvente	diaree, greață
Frecvente	vărsături, durere abdominală, distensie abdominală, dispepsie, flatulență, creștere a enzimelor pancreatice
Mai puțin frecvente	pancreatită acută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Frecvente	creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice
Mai puțin frecvente	hepatită*, citoliză hepatică*
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie (include erupție cutanată tranzitorie maculară, maculopapulară, papulară, eritematoasă, pruriginoasă, generalizată și dermatită alergică)
Frecvente	angioedem, prurit, urticarie
Rare	reație medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice*, sindrom Stevens-Johnson*
Cu frecvență necunoscută	necroliză epidermică toxică*, pustuloză exantematoasă generalizată acută*
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Frecvente	mialgii
Mai puțin frecvente	osteonecroză*
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
Mai puțin frecvente	ginecomastie*
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente	fatigabilitate
Mai puțin frecvente	astenie
<i>Investigații diagnostice</i>	
Frecvente	creșterea creatininemiei

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

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Erupția cutanată tranzitorie*

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

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

#### *Parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale aceasta poate crește greutatea corporală, nivelul lipidelor plasmatic și al glicemiei (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări musculo-scheletice*

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

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

#### *Sindromul inflamator de reconstrucție imunitară*

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

#### *Sângerarea la pacienții cu hemofilie*

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

#### Copii și adolescenți

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

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

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

Siguranța tratamentului cu darunavir și cobicistat la copii și adolescenți a fost evaluată la adolescenții cu vârsta între 12 și maximum 18 ani, cu greutatea de cel puțin 40 kg, prin intermediul studiului

clinic GS-US-216-0128 (pacienți tratați anterior, cu supresie virală, N=7). Analizele de siguranță ale acestui studiu la subiecții adolescenți nu au identificat noi aspecte legate de siguranță comparativ cu profilul de siguranță cunoscut al darunavir și cobicistat la subiecții adulți.

#### Alte grupe speciale de pacienți

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

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

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

Nu există un antidot specific pentru supradozajul darunavir. Abordarea terapeutică a supradozajului cu darunavir constă din măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Deoarece darunavir este legat într-o proporție mare de proteinele plasmatică, dializa este puțin probabil să fie benefică în îndepărtarea semnificativă a substanței active.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Activitatea antivirală *in vitro*

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

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

## Rezistența

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

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

Creșterea inițială a factorului de multiplicare (FM) al CE<sub>50</sub> de darunavir fost asociată cu răspuns virologic în scădere. S-au identificat limite inferioare de 10 și maxime de 40, ca praguri de sensibilitate clinică. Izolatele virale cu nivel inițial FM ≤ 10 sunt sensibile; izolate virale cu FM > de 10 până la 40 au sensibilitate scăzută; izolatele virale cu FM > 40 sunt rezistente (vezi Rezultate clinice).

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

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

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

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



<sup>a</sup> TLOVR non-VF algoritm cenzurat pe baza HIV-1 ARN < 50 copii/ml, exceptând TITAN (HIV-1 ARN < 400 copii/ml)

<sup>b</sup> listele IAS-SUA

Rate reduse de apariție a virusului HIV-1 rezistent au fost observate la pacienții netratați anterior cu TAR tratați pentru prima oară cu darunavir/cobicistat o dată pe zi în asociere cu alte TAR și la pacienții tratați anterior cu TAR fără MAR la darunavir tratați cu darunavir/cobicistat în asociere cu alte TAR. Tabelul următor prezintă apariția mutațiilor proteazei HIV-1 și rezistența la IP la pacienții cu eșec virologic la momentul evaluării obiectivului în studiul GS US 216 130.

GS-US-216-0130 Săptămâna 48		
	Pacienți netratați anterior darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg o dată pe zi N=295	Pacienți tratați anterior darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg o dată pe zi N=18
Număr de subiecți cu eșec virologic <sup>a</sup> și date privind genotipul care dezvoltă mutații <sup>b</sup> la momentul evaluării obiectivului, n/N		
Mutații primare (majore) la IP	0/8	1/7
MAR la IP	2/8	1/7
Număr de subiecți cu eșec virologic <sup>a</sup> și date privind fenotipul care prezintă rezistență la IP la momentul evaluării obiectivului <sup>c</sup> , n/N		
IP HIV		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

<sup>a</sup> Eșecurile virologice au fost definite ca: neobținerea supresiei; reducerea confirmată a ARN HIV-1 < 1 log<sub>10</sub> față de inițial ≥ 50 copii/ml la săptămâna-8; recădere virologică: ARN HIV-1 < 50 copii/ml urmată de o valoare confirmată a ARN HIV-1 până la ≥ 400 copii/ml sau creștere confirmată > 1 log<sub>10</sub> a ARN HIV-1 față de momentul inițial; cazuri de întrerupere cu ARN HIV-1 ≥ 400 copii/ml la ultima vizită

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

<sup>c</sup> În studiul GS-US216-0130 nu a fost disponibil fenotipul la momentul inițial.

### Rezistență încrucișată

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

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

### Rezultate clinice

Efectul de potențare farmacocinetică al cobicistat asupra darunavir a fost evaluat în cadrul unui studiu de fază I efectuat la voluntari sănătoși tratați cu darunavir 800 mg în asociere fie cu cobicistat în doză de 150 mg, fie cu ritonavir în doză de 100 mg, o dată pe zi. Parametrii farmacocinetici ai darunavir la starea de echilibru au fost comparabili în cazul potențării cu cobicistat, versus ritonavir. Pentru informații referitoare la cobicistat, citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru cobicistat.

### Adulți

#### *Eficacitatea darunavir 800 mg o dată pe zi administrat în asociere cu 150 mg cobicistat o dată pe zi la pacienți netratați și tratați anterior cu TAR*

Studiul GS-US-216-0130 este un studiu deschis, de fază III, cu un singur braț de tratament, care a evaluat farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea darunavir administrat în asociere cu cobicistat la 313 pacienți adulți cu infecție HIV-1 (295 netratați anterior și 18 tratați anterior). La

acești pacienți s-a administrat darunavir 800 mg o dată pe zi în asociere cu cobicistat 150 mg o dată pe zi, împreună cu o schemă terapeutică de fond aleasă de investigator, alcătuită din 2 INRT active.

La pacienții cu infecție HIV-1 eligibili pentru acest studiu s-a efectuat screening pentru depistarea genotipului, care nu a evidențiat MAR la darunavir și un nivel plasmatic al ARN HIV-1  $\geq 1000$  copii/ml. Tabelul următor prezintă datele de eficacitate ale analizelor efectuate la 48 de săptămâni din studiul GS-US-216-0130:

	GS-US-216-0130		
<i>Rezultate la 48 săptămâni</i>	Pacienți netratați anterior darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg o dată pe zi + ROB N=295	Pacienți tratați anterior darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg o dată pe zi + ROB N=18	Toți subiecții darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg o dată pe zi + ROB N=313
ARN HIV- 1 <50 copii/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Modificare log medie a ARN HIV-1 față de momentul inițial (log <sub>10</sub> copii/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Modificare medie a numărului de celule CD4+ față de inițial <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Considerații conform algoritmului TLOVR

<sup>b</sup> Considerarea ultimei observații efectuate

*Regimul Optimizat de Bază (ROB)*

*Eficacitatea darunavir 800 mg o dată pe zi administrat în asociere cu 100 mg ritonavir o dată pe zi la pacienți netratați cu TAR*

Evidența eficacității darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg administrat o dată pe zi are la bază analiza la 192 de săptămâni a studiului clinic randomizat, controlat, deschis, de fază III ARTEMIS la pacienți cu infecție HIV-1 și netratați anterior cu medicamente antiretrovirale care a comparat administrarea de darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi cu utilizarea de lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg pe zi (administrare de două ori pe zi sau o dată pe zi). În ambele brațe de tratament s-a utilizat o schemă terapeutică de fond fixă, ce consta din tenofovir disoproxil fumarat 300 mg o dată pe zi și emtricitabină 200 mg o dată pe zi.

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

ARTEMIS						
	Săptămâna 48 <sup>a</sup>			Săptămâna 96 <sup>b</sup>		
<i>Rezultate</i>	Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi N=343	Lopinavir /ritonavir 800 mg/200 mg o dată pe zi N=346	Diferența între tratamente (ÎI 95% pentru diferență)	Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi N=343	Lopinavir /ritonavir 800 mg/200 mg o dată pe zi N=346	Diferența între tratamente (ÎI 95% pentru diferență)

ARN HIV-1 < 50 copii/ml <sup>c</sup>						
Toți pacienții	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Cu valori inițiale ARN HIV < 100000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Cu valori inițiale ARN HIV ≥ 100000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Numărul celulelor CD4+ la momentul inițial < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Numărul celulelor CD4+ la momentul inițial ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
Modificare medie față de momentul inițial în numărul celulelor CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> Date bazate pe analiza la săptămâna 48

<sup>b</sup> Date bazate pe analiza la săptămâna 96

<sup>c</sup> Considerații conform algoritmului TLOVR

<sup>d</sup> Pe baza unei aproximări a diferenței în răspunsul %

<sup>e</sup> Non-completarea este considerată ca eșec: pacienților care întrerup prematur li s-a atribuit o modificare egală cu 0

Non-inferioritatea în ceea ce privește răspunsul virologic la tratamentul cu darunavir /ritonavir, definită ca procentul de pacienți cu valori plasmatice ARN HIV-1 < 50 copii/ml, a fost demonstrată la analiza din săptămâna 48 (pentru limita de non-inferioritate pre-definită de 12%) atât pentru populația cu intenție de tratament (ITT) cât și pentru cea din cadrul Protocolului (OP).

Aceste rezultate au fost confirmate în analiza datelor la 96 de săptămâni de tratament în studiul ARTEMIS. Aceste rezultate s-au menținut până la 192 de săptămâni de tratament în cadrul studiului ARTEMIS.

Eficacitatea darunavir 800 mg o dată pe zi administrat în asociere cu 100 mg ritonavir o dată pe zi la pacienții tratați anterior cu TAR

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

ODIN			
<i>Rezultate</i>	Darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi + ROB N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi + ROB N=296	Diferența între terapii (Î 95% din diferență)

ARN HIV-1 < 50 copii/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Cu valoarea inițială ARN HIV-1 (copii/ml)			
< 100000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Cu valoarea inițială a numărului de celule CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Cu subtipul HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Altele <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Modificarea numărului mediu de celule CD4+ față de valoarea inițială (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Considerații conform algoritmului TLOVR

<sup>b</sup> Pe baza unei aproximări normale a diferenței de răspuns %

<sup>c</sup> Subtipurile A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF și CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Diferența în medie

<sup>e</sup> Considerarea ultimei observații efectuate

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

Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi nu trebuie utilizat la pacienții la care s-a administrat anterior TAR, cu una sau mai multe mutații care asociază rezistență la darunavir (DRV-MAR) sau ARN HIV-1 ≥ 100000 copii/ml sau numărul celulelor CD4+ < 100 celule x 10<sup>6</sup>/l (vezi pct. 4.2 și 4.4). Sunt disponibile date limitate la pacienții cu subtipurile HIV-1 altele decât B.

### Pacienți copii și adolescenți

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

Studiul **DIONE** este un studiu de fază II, deschis, care a evaluat farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea darunavir în asociere cu ritonavir în doză mică la 12 pacienți copii și adolescenți infectați cu virusul HIV-1, netratați anterior cu TAR, cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg. Acești pacienți au fost tratați cu darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

Răspunsul virologic a fost definit ca scăderea încărcăturii virale plasmatice de ARN HIV-1 cu cel puțin 1,0 log<sub>10</sub>, comparativ cu momentul inițial.

DIONE	
Rezultate la săptămâna 48	Darunavir/ritonavir N=12
ARN HIV-1 < 50 copii/ml <sup>a</sup>	83,3 % (10)
Modificări procentuale față de momentul inițial în numărul celulelor CD4+ <sup>b</sup>	14
Modificări medii față de momentul inițial în numărul celulelor CD4+ <sup>b</sup>	221
Scădere față de inițial ≥ 1,0 log <sub>10</sub> a încărcăturii virale plasmatice	100%

<sup>a</sup> Considerații după algoritmul TLOVR.

<sup>b</sup> Non-completarea este considerată ca eșec: pacienților care întrerup prematur li s-a atribuit o modificare egală cu 0.

În cadrul studiului în regim deschis, de Fază II/III GS-US-216-0128, eficacitatea, siguranța și farmacocinetica administrării de darunavir 800 mg și cobicistat 150 mg (administrare sub forma unor comprimate separate) și a cel puțin 2 INRT au fost evaluate la 7 pacienți adolescenți infectați cu HIV-1, tratați anterior, cu supresie virală și o greutate de cel puțin 40 kg. Pacienții urmau tratament stabil antiretroviral (de cel puțin 3 luni), constând din darunavir administrat cu ritonavir, combinat cu 2 INRT. Tratamentul acestora a fost modificat de la utilizarea de ritonavir la administrarea de cobicistat 150 mg o dată pe zi și au continuat tratamentul cu darunavir (N=7) și 2 INRT.

<b>Răspunsul virologic în cazul pacienților adolescenți cărora li s-a administrat TAR, cu supresie virală în săptămâna 48</b>	
GS-US-216-0128	
Rezultatele în săptămâna 48	Darunavir/cobicistat + cel puțin 2 INRT (N=7)
HIV-1 ARN < 50 copii/ml conform Abordării Instant FDA	85.7% (6)
Modificări procentuale medii față de momentul inițial în numărul celulelor CD4 <sup>+</sup> <sup>a</sup>	-6.1%
Modificări medii față de momentul inițial în numărul celulelor CD4 <sup>+</sup> <sup>a</sup>	-342 celule/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Fără considerații (date observate).

Pentru rezultate suplimentare privind studiile clinice la pacienți adulți, adolescenți și copii tratați anterior cu TAR, citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru alte concentrații de darunavir comprimate și 100 mg/ml suspensie orală.

#### *Sarcina și postpartum*

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

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

Darunavir este metabolizat în principal de CYP3A. Cobicistat sau ritonavir inhibă CYP3A, prin aceasta crescând considerabil concentrațiile plasmatică de darunavir.

Pentru informații privind proprietățile farmacocinetice ale cobicistat, citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru cobicistat.

#### Absorbție

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

Biodisponibilitatea orală absolută a unei doze unice de 600 mg darunavir în monoterapie a fost de

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

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

### Distribuție

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

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

### Metabolizare

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

### Eliminare

După o doză de 400/100 mg de darunavir marcat cu  $^{14}\text{C}$  radioactiv cu ritonavir, aproximativ 79,5% și 13,9% din doza administrată de darunavir marcat cu  $^{14}\text{C}$  radioactiv poate fi regăsită în materiile fecale, respectiv urină. Darunavir nemodificat a reprezentat aproximativ 41,2% și 7,7% din doza administrată în materiile fecale, respectiv urină. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare al darunavirului a fost de aproximativ 15 ore când a fost asociat cu ritonavir.

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

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

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

Farmacocinetica darunavir în asociere cu ritonavir administrat o dată pe zi la 12 pacienți copii și adolescenți netratați anterior cu TAR, cu vârsta cuprinsă între 12 și până la < 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg, a demonstrat că tratamentul cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi determină o expunere la darunavir comparabilă celei obținute la adulți tratați cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi. Prin urmare, aceeași doză cu administrare o dată pe zi poate fi utilizată la

adolescenți tratați anterior cu vârsta cuprinsă între 12 și până la < 18 ani și greutatea corporală de cel puțin 40 kg fără mutații care asociază rezistență la darunavir (DRV-MAR)\* și care au concentrații plasmatiche de ARN HIV-1 < 100 000 copii/ml și număr de celule CD4+ ≥ 100 celule x 10<sup>6</sup>/l (vezi pct. 4.2).

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

Farmacocinetica darunavir în asociere cu ritonavir administrat o dată pe zi la 10 pacienți copii și adolescenți tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 14 kg și < 20 kg, a demonstrat că dozele corelate cu greutatea au avut ca rezultat o expunere la darunavir comparabilă cu cea obținută la adulți tratați cu darunavir/ritonavir 800/100 o dată pe zi (vezi pct. 4.2). În plus, modelarea farmacocinetică și simularea expunerilor la darunavir la pacienți copii și adolescenți în intervalul de vârstă de la 3 și până la < 18 ani, au confirmat expunerile la darunavir conform celor observate în studiile clinice și au permis identificarea schemei terapeutice a darunavir/ritonavir administrat o dată pe zi în funcție de greutate, la pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg și care fie nu fuseseră tratați anterior cu TAR sau care au urmat tratament anterior, fără DRV-MAR\* și care au concentrații plasmatiche de ARN HIV-1 < 100,000 copii/ml și număr de celule CD4 ≥ 100 celule x 10<sup>6</sup>/l (vezi pct. 4.2).

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

Farmacocinetica dozei de darunavir 800 mg administrată concomitent cu doza de cobicistat 150 mg la pacienții copii și adolescenți a fost studiată la 7 adolescenți cu vârsta între 12 și maximum 18 ani, cu o greutate de cel puțin 40 kg în Studiul GS-US-216-0128. Media geometrică a expunerii la adolescenți (ASC<sub>tau</sub>) a fost similară pentru darunavir și a crescut cu 19% pentru cobicistat, comparativ cu expunerile obținute în cazul adulților care au utilizat darunavir 800 mg administrat concomitent cu cobicistat 150 mg în Studiul GS-US-216-0130. Diferența observată pentru cobicistat nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

	<b>Adulți în Studiul GS-US-216-0130, săptămâna 24 (Referință)<sup>a</sup> Media (%CV) celor mai mici pătrate</b>	<b>Adolescenți în Studiul GS-US-216-0128, ziua 10 (Test)<sup>b</sup> Media (%CV) celor mai mici pătrate</b>	<b>Raport media celor mai mici pătrate (90% IC) (Test/Referință)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Parametru DRV PK</b>			
ASC <sub>tau</sub> (ore x ng/ml) <sup>d</sup>	81,646 (32,2) 77,534	80,877 (29,5) 77,217	1 (0,79-1,26)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7,663 (25,1) 7,422	7,506 (21,7) 7,319	0,99 (0,83-1,17)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	1,311 (74) 947	1,087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
<b>Parametru COBI PK</b>			
ASC <sub>tau</sub> (ore x ng/ml) <sup>d</sup>	7,596 (48,1) 7,022	8,741 (34,9) 8,330	1,19 (0,95-1,48)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	991 (33,4) 945	1,116 (20) 1,095	1,16 (1-1,35)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51-3,22)

<sup>a</sup> Date PK intensiv din săptămâna 24 de la subiecții care au utilizat DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Date PK intensiv din ziua a 10-a de la subiecții care au utilizat DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N=59 pentru ASC<sub>tau</sub> și C<sub>tau</sub>.

<sup>d</sup> Concentrația anterioară dozei (0 ore) a fost utilizată ca surogat pentru concentrația la 24 de ore în scopul estimării

ASC<sub>tau</sub> și C<sub>tau</sub> în Studiul GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N=57 și N=5 pentru media celor mai mici pătrate a C<sub>tau</sub> în Studiul GS-US-216-0130 și respectiv în Studiul GS-US-216-0128.

#### Vârșnici

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

#### Sex

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

#### Insuficiență renală

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

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

#### Insuficiență hepatică

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

#### Sarcina și postpartum

Expunerea la darunavir și ritonavir după administrarea de darunavir / ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi și darunavir / ritonavir 800/100 mg o dată pe zi, ca parte a unei scheme de tratament antiretroviral a fost, în general, mai mică în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum. Cu toate acestea, pentru darunavir nelegat (adică activ), parametrii farmacocinetici au fost mai puțin reduși în timpul sarcinii comparativ cu postpartum, din cauza unei creșteri a fracției nelegate de darunavir în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum.

<b>Rezultatele farmacocinetice ale darunavirului total după administrarea de darunavir / ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi, ca parte a unei scheme de tratament antiretroviral administrată în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină și postpartum</b>			
<b>Farmacocinetica darunavir total (± DS mediană)</b>	<b>Al doilea trimestru de sarcină (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Al treilea trimestru de sarcină (n=12)</b>	<b>Postpartum (6-12 săptămâni) (n=12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
ASC <sub>12h</sub> , ng x oră/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

<sup>a</sup> n=11 pentru ASC<sub>12h</sub>



<b>Rezultatele farmacocinetice ale darunavirului totală după administrarea de darunavir/ritonavir la 800/100 mg o dată pe zi, ca parte a unei scheme de tratament antiretroviral, în al doilea și al treilea trimestru de sarcină și postpartum</b>			
<b>Farmacocinetica darunavir total (± DS mediană)</b>	<b>Al doilea trimestru de sarcină (n=17)</b>	<b>Al treilea trimestru de sarcină (n=15)</b>	<b>Postpartum (6-12 săptămâni) (n=16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
ASC <sub>24h</sub> , ng x oră/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29,241
$C_{min}$ , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

La femeile la care s-a administrat darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi, în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile intra-individuale mediane pentru darunavir total  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  și ASC<sub>12h</sub> au fost cu 28%, 26% și respectiv cu 26% mai mici, comparativ cu postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valoarea darunavir total  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  și ASC<sub>12h</sub> au fost cu 18%, 16% mai mici și mai mari de 2%, respectiv, în raport cu postpartum.

La femeile la care s-a administrat darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile intra-individuale mediane pentru darunavir total  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  și ASC<sub>24h</sub> au fost mai mici cu 33%, 31% și respectiv cu 30% mai mici, în raport cu postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valoarea darunavir total  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  și ASC<sub>24h</sub> au fost cu 29%, 32% și respectiv 50% mai mici, în raport cu postpartum.

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

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

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

### 5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

Într-un studiu efectuat la șobolani, numărul de corpi luteali și de implantări a scăzut în prezența toxicității materne. Pe de altă parte, nu s-au observat efecte asupra capacității de împerechere sau fertilității în cazul tratamentului cu darunavir în doze de până la 1000 mg/kg și zi și la valori ale expunerii sub (ASC-0,5 ori) cele de la om la doza clinică recomandată. Până la aceleași valori ale dozei, nu s-a constatat nicio acțiune teratogenă a darunavirului administrat în monoterapie la șobolani și iepuri, nici la șoareci când au fost tratați în asociere cu ritonavir. Valorile expunerii au fost mai mici decât acelea realizate cu doza clinică recomandată la oameni. Într-o evaluare pre- și postnatală a dezvoltării la șobolani, darunavir administrat cu sau fără ritonavir, a determinat reducerea tranzitorie a creșterii ponderale a descendenților înainte de înțarcare și o ușoară întârziere a deschiderii ochilor și urechilor. Darunavir în asociere cu ritonavir a determinat scăderea numărului de pui care exteriorizează răspunsul prin tresărire în ziua a 15-a de alăptare și reducerea ratei de supraviețuire a puilor în cursul alăptării. Aceste efecte pot fi secundare expunerii puilor la substanța activă prin intermediul laptelui matern și/sau toxicității materne. Nici una din funcțiile post ablactare nu a fost afectată cu darunavir în monoterapie sau în asociere cu ritonavir. La șobolanii tineri expuși direct la darunavir până în zilele 23–26 ale vieții, s-a observat mortalitate crescută și, la unele animale, convulsii. Între zilele 5 și 11 de viață, expunerile la darunavir în plasmă, în ficat și în creier au fost considerabil mai mari decât acelea observate la șobolanii adulți, după doze comparabile în mg/kg. După ziua a 23-a de viață expunerea a fost comparabilă cu cea a șobolanilor adulți. Expunerea crescută a fost cel puțin în parte atribuită imaturității enzimelor implicate în metabolizarea darunavirului la animalele tinere. Nu s-a înregistrat mortalitate cauzată de tratament la șobolanii tineri la doza de 1000 mg/kg darunavir (doză unică) la vârsta de 26 de zile sau la 500 mg/kg (doze repetate) între zilele 23 și 50 de viață; expunerile și profilul de toxicitate au fost comparabile cu acelea observate la șobolanii adulți.

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

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

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

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

## 6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienților

### *Nucleu*

Celuloză microcristalină (E 460)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)  
Copovidonă  
Crospovidonă (E 1202)  
Hidrogen fosfat de calciu (E 341)  
Stearat de magneziu (E 470b)

### *Film*

Alcool polivinilic parțial hidrolizat  
Macrogol  
Talc  
Oxid roșu de fer (E 172)

## 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

## 6.3 Perioada de valabilitate

Flacon: 24 luni

Blister: 24 luni

Perioada de valabilitate la utilizare

### *Sticla HDPE*

S-a constatat că produsul este stabil după 30 de zile (30 comprimate/sticlă) și după 100 de zile (100 comprimate/sticlă) după prima deschidere.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

**Blistere** : A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**Flacoane** : Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC-Aclar-PVC/Al care conțin 10, 30, 60, 90 sau 100 comprimate filmate

Cutii cu blistere cu doze unitare, din PVC-Aclar-PVC/Al, care conțin 30x1, 60x1, 90x1 sau 100x1 comprimate filmate

Flacoane din PEÎD, alb, cu sistem de închidere din PP, securizat pentru copii, cu sau fără desicant, care conțin 30, 90 (3x30) sau 100 comprimate filmate.

Nu toate mărimile de ambalaje pot fi comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.  
Swensweg 5, Haarlem 2031GA, Olanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14760/2022/01-15

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – Ianuarie 2018

Data reînnoirii autorizației : noiembrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2022.