

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Darunavir Sandoz 400 mg comprimate filmate

Darunavir Sandoz 800 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Darunavir Sandoz 400 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține galben amurg FCF (E110) 0,258 mg.

Darunavir Sandoz 800 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 800 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Darunavir Sandoz 400 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de formă ovală, de culoare portocaliu deschis, marcate cu '400' pe una din fețe și netede pe cealaltă față.

Dimensiuni: aproximativ 17,1 x 8,6 mm

Darunavir Sandoz 800 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de formă ovală, de culoare roșu închis, marcate cu '800' pe o față și netede pe cealaltă față.

Dimensiuni: aproximativ 20,2 x 10,1 mm

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Darunavir Sandoz, 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 Sandoz, 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 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg) (vezi pct. 4.2).

Comprimatele de Darunavir Sandoz pot fi utilizate pentru a asigura scheme terapeutice adecvate pentru tratamentul infecției cu HIV-1 la pacienții adulți, adolescenți și copiii cu vârsta peste 3 ani și cu greutate

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 (DRV-RAMs) și au ARN plasmatic HIV-1 < 100,000 copii/ml și numărul de celule CD4+  $\geq$  100 celule x 10<sup>6</sup>/l. În luarea deciziei de a începe tratamentul cu Darunavir Sandoz la acești pacienți tratați anterior cu TAR, utilizarea Darunavir Sandoz 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 Sandoz, pacienții trebuie sfătuiți să nu modifice doza, forma farmaceutică, sau să nu întrerupă tratamentul fără a discuta cu medicul curant.

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 concomitant, în funcție de potențatorul utilizat, ritonavir sau cobicistat (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

### Doze

Darunavir Sandoz trebuie administrat întotdeauna pe cale orală împreună cu o doză mică de ritonavir, ca potențator farmacocinetic, și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. De aceea, înainte de inițierea tratamentului cu Darunavir Sandoz, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cobicistat sau ritonavir, după caz. Cobicistat nu este indicat pentru utilizarea în scheme de tratament cu administrare de două ori pe zi sau pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani și greutate corporală mai mică de 40 kg.

### *Pacienți adulți care nu au fost tratați anterior cu TAR*

Doza recomandată este de 800 mg o dată pe zi împreună cu cobicistat 150 mg o dată pe zi sau ritonavir 100 mg o dată pe zi, administrate împreună cu alimente. Darunavir Sandoz 400 mg **800 mg** comprimate poate fi utilizat pentru a obține schema terapeutică cu doza de 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 < 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 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 Sandoz 400 mg **800 mg** comprimate pot fi utilizate pentru a obține schema terapeutică cu doza de 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 darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg sau 600 mg comprimate.

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

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

Doza recomandată este de 800 mg, o dată pe zi, împreună cu ritonavir 100 mg o dată pe zi, administrate împreună cu alimente sau 800 mg darunavir, o dată pe zi, împreună cu 150 mg cobicistat, o dată pe zi, împreună cu alimente (la pacienți adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste). Darunavir Sandoz 400 mg și 800 mg comprimate poate fi folosit pentru a obține schema terapeutică cu doza de 800 mg o dată pe zi. Doza de cobicistat care poate fi utilizată împreună cu darunavir la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost stabilită.

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

Doza de cobicistat care poate fi utilizată împreună cu darunavir la copii cu vârsta mai mică de 12 ani

nu a fost stabilită.

Schemele de administrare recomandate sunt următoarele:

- La pacienții tratați anterior cu TAR fără mutații asociate cu rezistență la darunavir (DRV-RAMs)\* și care au concentrații plasmatice de ARN HIV-1 < 100.000 copii/ml și numărul celulelor CD4+ ≥ 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 împreună cu ritonavir 100 mg o dată pe zi, utilizate împreună cu alimente sau 800 mg o dată pe zi împreună cu 150 mg cobicistat, o dată pe zi, administrate împreună cu alimente (la pacienți adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste). Darunavir Sandoz 400 mg și 800 mg comprimate poate fi folosit pentru a obține schema terapeutică cu doza de 800 mg o dată pe zi
  - Doza de cobicistat care poate fi utilizată împreună cu Darunavir Sandoz la copii cu vârsta mai mică de 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 darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg sau 600 mg 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 Sandoz 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 Sandoz 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.

Dacă pacientul prezintă vărsături la mai puțin de 4 ore de la administrarea medicamentului, trebuie administrată o altă doză de Darunavir Sandoz asociată cu cobicistat sau ritonavir, împreună cu alimente, cât mai repede posibil. Dacă pacientul prezintă vărsături la mai mult de 4 ore după administrarea medicamentului, pacientul nu trebuie să ia o altă doză de Darunavir Sandoz asociat cu cobicistat sau ritonavir, până la următoarea doză conform schemei de tratament.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

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

##### *Insuficiență hepatică*

Darunavir este metabolizat de către sistemul hepatic. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasă A Child-Pugh) sau moderată (Clasă B Child-Pugh), totuși, Darunavir Sandoz trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Insuficiența hepatică severă poate duce la creșterea expunerii la darunavir și la o modificare a profilului de siguranță al acestuia. Prin urmare, Darunavir Sandoz nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasă C 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, fumarat de tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat, fosfat sau succinat) sau adefovir dipovoxil. Pentru informații despre cobicistat, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru acesta.

#### *Copii și adolescenți*

Darunavir Sandoz nu trebuie utilizat la copii

- cu vârsta mai mică de 3 ani, din motive de siguranță (vezi pct. 4.4 și 5.3). sau
- cu greutate corporală mai mică de 15 kg, deoarece doza pentru această populație nu a fost studiată pe un număr suficient de pacienți (vezi pct. 5.1).

Darunavir Sandoz administrat împreună cu cobicistat nu trebuie utilizat la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 11 ani, cu greutate corporală < 40 kg deoarece doza de cobicistat nu a fost stabilită pentru utilizarea la acești copii (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Darunavir Sandoz 400 și 800 mg comprimate nu sunt compatibile pentru această categorie de pacienți. Sunt disponibile ale formulări, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Darunavir Sandoz 600 mg comprimate.

#### *Sarcină și postpartum*

Nu este necesară ajustarea dozei pentru darunavir/ritonavir în timpul sarcinii și postpartum. Darunavir Sandoz/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 are ca rezultat expunerea scăzută la darunavir (vezi pct. 4.4 și 5.2). Prin urmare, terapia cu Darunavir Sandoz/cobicistat nu trebuie inițiată în timpul sarcinii, iar femeile care rămân gravide în timpul tratamentului cu Darunavir Sandoz/cobicistat trebuie să treacă la un regim alternativ (vezi pct. 4.4 și 4.6). Darunavir Sandoz/ritonavir poate fi considerat ca o alternativă.

#### Mod de administrare

Pacienții trebuie instruiți să ia Darunavir Sandoz împreună cu cobicistat sau cu o doză mică de ritonavir în interval de 30 minute după terminarea mesei. Tipul de alimente nu influențează expunerea la darunavir (vezi. 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 (Clasă C Child-Pugh).

Tratamentul concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente produce scăderii așteptate a concentrațiilor plasmatice de darunavir, ritonavir și cobicistat și posibilității pierderii a 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 cum este rifampicina și preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*). Este de așteptat ca administrarea concomitentă să scadă concentrațiile plasmatice 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 plasmatice 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
  - naloxegol
- lurasidonă, pimozidă, quetiapină, sertindol (vezi pct. 4.5)
- triazolam, midazolam administrate oral (pentru precauții referitoare la midazolamul administrat parenteral, vezi pct. 4.5)
  - sildenafil - când este utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, avanafil
  - simvastatină, lovastatină și lomitapidă (vezi pct. 4.5)
  - dabigatran, ticagrelor (vezi pct. 4.5).

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

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

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

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

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

Darunavirul se leagă predominant de  $\alpha_1$ -glicoproteina acidă. Această legare de proteine este dependentă de concentrația plasmatică și este indicator pentru saturarea legăturii. Prin urmare, nu poate fi exclusă dislocarea de pe proteine a medicamentelor legate în proporție mare de  $\alpha_1$ -glicoproteina acidă (vezi pct. 4.5).

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

Darunavir Sandoz utilizat în combinație cu cobicistat sau cu ritonavir în doză mică o dată pe zi la pacienții tratați anterior cu TAR nu trebuie utilizat la pacienții cu una sau mai multe mutații asociate cu rezistență la darunavir (DRV-RAMs) sau ARN HIV-1  $\geq 100.000$  copii/ml sau număr de celule CD4+ cell  $< 100$  celule  $\times 10^6/l$  (vezi pct. 4.2). Combinații cu Regimul Optimizat de Bază (ROB), altele decât  $\geq 2$  INRTs, nu au fost studiate la acest grup de pacienți. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu subtipuri HIV-1, altele decât B (vezi pct. 5.1).

### Copii și adolescenți

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

### *Sarcina*

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

Tratamentul cu darunavir/cobicistat 800/150 mg o dată pe zi în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină a determinat o expunere scăzută la darunavir, cu o reducere de aproximativ 90% în concentrațiile  $C_{min}$  (vezi pct. 5.2). Concentrațiile de cobicistat se diminuează și este posibil să nu se obțină o stimulare suficientă. Reducerea substanțială a expunerii la darunavir poate duce la eșec virologic și la un risc crescut de transmitere a infecției HIV de la mamă la făt. Prin urmare, tratamentul cu Darunavir Sandoz/cobicistat nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar femeile care rămân gravide în timpul tratamentului cu Darunavir Sandoz/cobicistat trebuie trecute la un regim alternativ (vezi pct. 4.2 și 4.6). Darunavir Sandoz administrat cu doza mică de ritonavir poate fi considerată o alternativă.

### Vârstnici

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

### Reacții cutanate severe

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

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

Darunavirul conține o grupare sulfonamidică. Darunavir Sandoz trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu alergii cunoscute la sulfonamide.

### Hepatotoxicitate

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

Înainte de inițierea terapiei cu Darunavir Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 oboseală, anorexie, greață, icter, urină închisă la culoare, sensibilitate hepatică, hepatomegalie) trebuie luată în considerare întreruperea sau oprirea imediată a tratamentului.

### Pacienți cu afecțiuni coexistente

#### *Insuficiență hepatică*

Deoarece siguranța și eficacitatea darunavir nu au fost stabilite la pacienții cu tulburări hepatice severe subiancente, Darunavir Sandoz este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Darunavir Sandoz 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 pentru darunavir/ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece darunavir și ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticice, este puțin probabil să fie îndepărtate în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală. De aceea, nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2). Cobicistat nu a fost studiat la 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-a raportat creșterea frecvenței hemoragiilor, inclusiv 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. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, tratamentul cu IP a fost continuat sau reînceput dacă acesta fusese întrerupt. A fost menționată o relație cauzală, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții cu hemofilie trebuie informați despre posibilitatea accentuării sângerărilor.

#### *Greutate corporală și parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale, concentrației plasmaticice a lipidelor și glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii concentrației plasmaticice a lipidelor, 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 concentrației plasmaticice a lipidelor și 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 artralgie, 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 obișnuit acest tip de reacții au fost observate în primele câteva 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 o doză mică de ritonavir a fost observată reactivarea herpes simplex și herpes zoster.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în cadrul stabilirii reactivării imune; 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. 4.8).

#### Interacțiuni cu alte medicamente

Câteva dintre studiile de interacțiune au fost efectuate cu darunavir la doze mai mici decât cele recomandate. Efectele asupra medicamentelor administrate concomitent pot fi subestimate și poate fi indicată monitorizarea clinică a siguranței. Pentru informații complete despre interacțiunile cu alte medicamente, vezi pct. 4.5.

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

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

- Darunavir potențat cu cobicistat este mai sensibil la prezența unui efect inductor asupra CYP3A: prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă a darunavir/cobicistat și a inductorilor puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.3), iar utilizarea concomitentă cu inductori slabi până la moderați ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea de darunavir/ritonavir și darunavir/cobicistat concomitent cu lopinavir/ritonavir, rifampicină și 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 potențat o dată pe zi poate determina  $C_{\min}$  suboptimale 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 Darunavir Sandoz 600 mg comprimate (vezi pct. 4.5).

Darunavir Sandoz 400 mg comprimate filmate conține galben amurg FCF (E110) care poate cauza o reacție alergică.

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



farmacocinetic (vezi pct. 4.4).

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

Darunavir și ritonavir sunt metabolizate de către CYP3A. Este de așteptat ca medicamentele cu efect inductor asupra activității CYP3A să crească clearance-ul darunavir și ritonavir, fapt care determină scăderea concentrațiilor plasmatiche ale acestora și, prin urmare, scăderea concentrațiilor plasmatiche de darunavir duce la pierderea efectului terapeutic și la posibilitatea de apariție a rezistenței (vezi pct. 4.3 și 4.4). Inductorii CYP3A care sunt contraindicați includ de exemplu rifampicină, sunătoare și lopinavir.

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

Administrarea concomitentă de darunavir potențat cu medicamente care au metabolit(ți) activ(i) format(ți) de CYP3A pot duce la reducere concentrațiilor plasmatiche ale acestui/acestor metabolit(ți), ceea ce poate duce la pierderea efectelor lor terapeutice (vezi tabelul de interacțiuni prezentat 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. De aceea, darunavir trebuie utilizat numai în asociere cu un potențator farmacocinetic (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Un studiu clinic efectuat cu o combinație de medicamente care sunt metabolizate de citocromii CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6 a demonstrat o stimulare a activității citocromilor CYP2C9 și CYP2C19 și o inhibare a activității CYP2D6 în prezența darunavir/ritonavir, ce 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 plasmatiche 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.

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

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

#### **Tabel de interacțiuni**

Studiile 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). 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, consultați 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 ( $\leftrightarrow$ ), sub ( $\downarrow$ ) sau deasupra ( $\uparrow$ ) intervalului de valori de 80-125% (nedeterminate prin "ND").

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

Lista de mai jos cu exemple de interacțiuni medicamentoase nu este atotcuprinzătoare și, prin urmare, trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare medicament care este administrat concomitent cu darunavir pentru informații legate de metabolizare, căile de interacțiune, riscurile potențiale și acțiunile specifice care trebuie luate în ceea ce privește administrarea concomitentă.

<b>INTERACȚIUNI ȘI RECOMANDĂRI DE SCHEME TERAPEUTICE ÎN CAZUL ADMINISTRĂRII CONCOMITENTE CU ALTE MEDICAMENTE</b>
--

<b>Exemple de medicamente clasificate</b>	<b>Interacțiune Modificarea mediei geometrice (%)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
<b>MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE ÎN INFECTIA CU HIV</b>		
<b><i>Inhibitori ai transferului catenar al integralei</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir ASC ↓ 22% dolutegravir C <sub>24ore</sub> 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * utilizând comparații între studii încrucișate și date farmacocinetice istorice	Darunavir Sandoz potențat și dolutegravir se pot utiliza fără ajustări ale dozei.
Raltegravir	Unele studii clinice sugerează că raltegravir poate determina o scădere moderată a concentrației plasmatică a darunavir.	În prezent, efectul raltegravir asupra concentrației plasmatică a darunavir nu pare a fi relevant din punct de vedere clinic. Darunavir Sandoz potențat și raltegravir, pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.
<b><i>Inhibitori nucleo(z/t)idici 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> ↔	Asocierea Darunavir Sandoz potențat și didanozină poate fi utilizată fără ajustări ale dozei. Didanozina trebuie administrată pe stomacul gol, astfel trebuie administrată cu 1 oră înainte de sau cu 2 ore după administrarea Darunavir Sandoz 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 Sandoz potențat este administrată în asociere cu tenofovir disoproxil, în special la pacienți cu boli subiacente sistemice sau renale, sau la pacienți care utilizează medicamente nefrotoxice.  Darunavir Sandoz administrat concomitent cu cobicistat scade clearance-ul creatininei. Consultați pct. 4.4 dacă ajustarea dozei de tenofovir disoproxil se face în funcție de clearance-ul creatininei.
Emtricitabină/tenofovir alafenamidă	Tenofovir alafenamidă ↔ Tenofovir ↑	Doza recomandată de emtricitabină/tenofovir alafenamidă este 200/10 mg o dată pe zi atunci când este utilizat împreună cu Darunavir Sandoz 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 Sandoz potențat.	Darunavir Sandoz potențat poate fi uilizată împreună cu aceste INRT, fără a fi necesară ajustarea dozei.  Darunavir Sandoz administrat concomitent cu cobicistat scade clearance-ul creatininei. Consultați pct. 4.4 dacă ajustarea dozei de emtricitabină sau lamivudină se face în funcție de clearance-ul creatininei.
<b><i>Inhibitori non-nucleo(z/t)idici de revers transcriptază (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 datorită inducției CYP3A)	Monitorizarea clinică pentru toxicitatea asupra sistemului nervos central asociată cu expunerea crescută la efavirenz poate fi indicată când Darunavir Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir este utilizat în asociere cu efavirenz.  Efavirenz în asociere cu Darunavir Sandoz/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 Sandoz/ritonavir, trebuie utilizat Darunavir Sandoz/ritonavir 600 mg /100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).  Nu se recomandă administrarea concomitentă cu Darunavir Sandoz 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 Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir, poate fi administrată concomitent cu etravirină <b><u>200 mg de două ori pe zi</u></b> fără ajustări ale dozei  Nu se recomandă administrarea concomitentă cu Darunavir Sandoz administrat împreună cu cobicistat (vezi pct. 4.4).

<p>Nevirapină 200 mg de două ori pe zi</p>	<p>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 datorită inhibării CYP3A)</p>	<p>Darunavir Sandoz, administrat împreună cu o doză mică de ritonavir poate fi utilizat concomitent cu nevirapină fără ajustări ale dozei.</p> <p>Nu se recomandă administrarea concomitentă cu Darunavir Sandoz administrat împreună cu cobicistat (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Rilpivirină 150 mg o dată pe zi</p>	<p>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> ↔</p>	<p>Darunavir Sandoz potențat poate fi utilizat concomitent cu rilpivirină, fără ajustări ale dozei.</p>
<p><b><i>Inhibitori de protează HIV (IP) - fără administrare suplimentară concomitentă cu o doză mică de ritonavir<sup>†</sup></i></b></p>		
<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 Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir poate fi utilizat concomitent cu atazanavir fără ajustări ale dozei.</p> <p>Darunavir Sandoz 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 Sandoz, administrat împreună cu o doză mică de ritonavir, poate fi necesară ajustarea dozei de indinavir de la 800 mg de două ori pe zi la 600 mg de două ori pe zi, în caz de intoleranță.</p> <p>Darunavir Sandoz 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 Sandoz, administrată împreună cu o doză mică de ritonavir, cu saquinavir.</p> <p>Darunavir Sandoz 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>Inhibitori de protează HIV (IP) - cu administrare concomitentă de doză mică de ritonavir<sup>†</sup></b>		
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% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup>	Din cauza unei reduceri a expunerii (ASC) la darunavir cu 40%, nu s-au stabilit dozele adecvate în cazul administrării asocierii.  De aceea, este contraindicată asocierea dintre Darunavir Sandoz potențat și medicamentul combinat lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg de două ori pe zi	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% <sup>‡</sup> pe baza valorilor non-normalizate cu doza	
<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 fost în concordanță cu datele anterioare.	Doza de maraviroc trebuie să fie 150 mg de două ori pe zi când este administrat concomitent cu Darunavir Sandoz potențat.
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR α1-ADRENERGICI</b>		
Alfuzosin	Pe baza considerațiilor teoretice Darunavir Sandoz este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice de alfuzosin. (inhibarea CYP3A)	Administrarea concomitentă a Darunavir Sandoz potențat și alfuzosin este contraindicată (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 Sandoz potențat.	Utilizarea concomitent cu Darunavir Sandoz potențat poate necesita scăderea dozei de alfentanil și necesită monitorizare pentru apariția riscului de deprimare respiratorie prelungită sau tardivă.
<b>ANTIANGINOASE/ ANTIARITMICE</b>		
Disopiramidă Flecainidă Lidocaină (administrată sistemic) Mexiletină Propafenonă	Nestudiată. Se așteaptă ca Darunavir Sandoz potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antiaritmice. (inhibare a CYP3A și/sau CYP2D6)	Este necesară prudență și dacă este posibil se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice a acestor antiaritmice în cazul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz potențat.
Amiodaronă Bepridil Dronedaronă		Administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat și amiodaronă, bepridil, dronedaronă, ivabradină chinidină sau ranolazină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Ivabradină Chinidină Ranolazină		

Digoxină 0,4 mg doză unică	digoxină ASC ↑ 61% digoxină C <sub>min</sub> ND digoxină C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxină probabil datorită inhibării gp-P)	Dat fiind că digoxina are un indice terapeutic îngust, este recomandat să fie prescrisă doza cea mai mică posibil de digoxină în caz că digoxina este administrată concomitent pacienților aflați în tratament cu Darunavir Sandoz potențat. Doza de digoxină trebuie stabilită atent pentru a obține efectul clinic dorit, în timp ce este evaluată starea clinică generală a pacientului.
<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 administrat concomitent cu Darunavir Sandoz /ritonavir. (↑ claritromicină din cauza inhibării CYP3A și a inhibării posibile a gp-P)	Este necesară prudență în cazul administrării concomitente de claritromicină cu Darunavir Sandoz potențat.  În cazul pacienților cu insuficiență renală trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor Produsului pentru doza recomandată de claritromicină.
<b>ANTICOAGULANTE/ANTIAGREGANTE PLACHETARE</b>		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Nestudiată. Administrarea Darunavir Sandoz potențat concomitent cu aceste anticoagulante poate să crească concentrațiile plasmatice ale anticoagulantului ceea ce poate determina o creștere a riscului de sângerare. (inhibarea CYP3A și/sau P-gp).	Nu este recomandată utilizarea Darunavir Sandoz potențat concomitent cu aceste anticoagulante.
Dabigatran Ticagrelor	Nestudiată. Administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat poate duce la o creștere substanțială în expunerea la dabigatran sau ticagrelor.	Administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat împreună cu dabigatran sau ticagrelor este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Clopidogrel	Nu a fost studiat. Administrarea concomitentă de clopidogrel și Darunavir Sandoz potențat se preconizează că va scădea concentrația plasmatică a metabolitului activ clopidogrel, ceea ce poate reduce activitatea antiagregantplachetară a clopidogrelului	Administrarea concomitentă a clopidogrel cu Darunavir Sandoz potențat nu este recomandată  Se recomandă utilizarea altor agenți antitrombotici care nu sunt afectați de inhibarea sau inducția CYP (de ex. prasugrel).



Warfarină	Nestudiată. În cazul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz potențat, pot fi modificate concentrațiile plasmatiche de warfarină.	Raportul internațional normalizat (INR) trebuie monitorizat atunci când warfarina este administrată concomitent cu Darunavir Sandoz potențat.
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>		
Fenobarbital Fenitoină	Nestudiată. Fenobarbitalul și fenitoina pot avea ca efect scăderea concentrațiilor plasmatiche ale darunavirului și potențatorului farmacocinetic. (inducția enzimelor CYP450)	Darunavir Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir nu trebuie utilizat concomitent cu aceste medicamente.  Este contraindicată utilizarea concomitentă a acestor medicamente cu Darunavir Sandoz /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 Sandoz/ritonavir. Dacă este necesar să se administreze concomitent Darunavir Sandoz/ritonavir și carbamazepină, pacienții trebuie monitorizați pentru potențiale evenimente adverse legate de carbamazepină. Concentrațiile plasmatiche 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 Sandoz/ritonavir.  Este contraindicată utilizarea concomitentă de carbamazepină cu Darunavir Sandoz administrat împreună cu cobicistat (vezi pct. 4.3).
Clonazepam	Nestudiată. Administrarea concomitentă a Darunavir Sandoz potențat împreună cu clonazepam poate crește concentrațiile de clonazepam. (inhibarea CYP3A)	La administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat cu clonazepam se recomandă monitorizarea clinică.
<b>ANTIDEPRESIVE</b>		
Paroxetină 20 mg o dată pe zi	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> ↔	În cazul în care antidepresivele se administrează concomitent cu Darunavir Sandoz potențat, abordarea recomandată este titrarea dozei antidepresivului pe baza evaluării clinice a răspunsului antidepresiv. În plus, pacienții tratați cu o doză stabilă din aceste antidepresive și care încep tratamentul cu Darunavir Sandoz potențat trebuie monitorizați pentru a observa

<p>Sertralină 50 mg o dată pe zi</p> <p>Amitriptilină Desipramină Imipramină Nortriptilină Trazodonă</p>	<p>sertralină ASC ↓ 49% sertralină C<sub>min</sub> ↓ 49% sertralină C<sub>max</sub> ↓ 44%</p> <p># darunavir ASC ↔ # darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6% # darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>În contrast cu aceste informații despre Darunavir Sandoz/ritonavir, asocierea Darunavir Sandoz/cobicistat poate crește concentrațiile plasmaticice ale acestor antidepresive (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A).</p> <p>Utilizarea Darunavir Sandoz potențat concomitent cu aceste antidepresive poate crește concentrațiile antidepresivului. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A)</p>	<p>răspunsul antidepresiv.</p> <p>În cazul administrării Darunavir Sandoz potențat concomitent cu aceste antidepresive, se recomandă monitorizare clinică și poate fi necesară ajustarea dozei antidepresivului.</p>
<b>ANTIIDIABETICE</b>		
Metformin	Nestudiată. Pe baza considerentelor teoretice, se așteaptă ca Darunavir Sandoz administrat împreună cu cobicistat să crească concentrațiile plasmaticice ale metforminului. (inhibarea MATE1)	La pacienții tratați cu Darunavir Sandoz administrat împreună cu cobicistat este recomandată monitorizarea atentă a pacientului și ajustarea dozei de metformin (nu se aplică pentru Darunavir Sandoz administrat împreună cu ritonavir).
<b>ANTIEMETICE</b>		
Domperidonă	Nestudiată.	Este contraindicată administrarea concomitentă de domperidonă cu Darunavir Sandoz potențat.
<b>ANTIFUNGICE</b>		
Voriconazol	Nestudiată. Ritonavirul poate să scadă concentrațiile plasmaticice ale voriconazolului. (inducția enzimelor CYP450)  Concentrațiile de voriconazol pot crește sau scădea în cazul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz administrat împreună cu cobicistat. (inhibarea enzimelor CYP450).	Voriconazolul nu trebuie administrat concomitent cu Darunavir Sandoz potențat, cu excepția cazului în care evaluarea raportului risc/beneficiu justifică utilizarea voriconazolului.

Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Nestudiată. Darunavir Sandoz potențat poate crește concentrațiile plasmatice de antifungice, iar posaconazolul, isavuconazolul, itraconazolul, sau fluconazolul pot crește concentrațiile de darunavir. (inhibarea CYP3A și/sau gp-P)	Este necesară administrarea cu precauție și este recomandată monitorizarea clinică. Când este necesară administrarea concomitentă, doza zilnică de itraconazol nu trebuie să depășească 200 mg.
Clotrimazol	Nestudiată. Utilizarea sistemică concomitentă de clotrimazol și Darunavir Sandoz potențat poate crește concentrațiile plasmatice de darunavir și/sau clotrimazol. darunavir ASC <sub>24ore</sub> ↑ 33% (pe baza modelului farmacocinetic al populației)	
<b>ANTIGUTOASE</b>		
Colchicină	Nestudiată. Utilizarea concomitentă de colchicină și Darunavir Sandoz potențat poate crește expunerea la colchicină. (inhibarea CYP3A și/ sau gp-P)	La pacienții cu funcție renală și hepatică normală se recomandată o scădere a dozei de colchicină sau o întrerupere a tratamentului cu colchicină dacă este necesară administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat. La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică este contraindicată administrarea de colchicină concomitent cu Darunavir Sandoz 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> ↔	Administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat și artemeter/lumefantrină se poate utiliza fără ajustarea dozelor; totuși, din cauza creșterii expunerii la lumefantrină, este necesară prudență.
<b>ANTIMICOBACTERIENE</b>		

Rifampicină Rifapentină	Nestudiată. Rifapentina și rifampicina sunt inductori puternici ai activității CYP3A și s-a demonstrat că determină o scădere marcată a concentrațiilor plasmatice ale altor inhibitori de protează, ceea ce poate avea ca rezultat pierderea răspunsului virologic și o dezvoltare a rezistenței (inducția enzimelor CYP450). În încercările de a depăși expunerea scăzută prin creșterea dozei altor inhibitori de protează împreună cu doze mici de ritonavir, în cazul rifampicinei a fost observată creșterea frecvenței de apariție a reacțiilor adverse hepatice.	Administrarea concomitentă de rifapentină și Darunavir Sandoz potențat nu este recomandată.  Administrarea concomitentă a de rifampicină și Darunavir Sandoz potențat este contraindicată (vezi pct. 4.3).
----------------------------	--	--

<p>Rifabutină 150 mg o dată la fiecare două zile</p>	<p>rifabutina ASC<sup>**</sup> ↑ 55% rifabutina C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND</p> <p>rifabutina C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ darunavir ASC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39%</p> <p><sup>**</sup> suma părților active ale rifabutinei (medicamentul mamă + metabolitul 25-O-dezacetil)</p> <p>Studiul clinic de interacțiune medicamentoasă a demonstrat o expunere zilnică sistemică comparabilă pentru rifabutină între monoterapia cu doza de 300 mg o dată pe zi și un tratament cu doza de 150 mg administrată la interval de două zile concomitent cu Darunavir Sandoz/ritonavir (600 mg/100 mg de două ori pe zi), cu o creștere de aproape 10 ori a expunerii zilnice la meabolitul activ 25-O-dezacetilrifabutină. În plus, ASC a sumei părților active ale rifabutinei (medicamentul mamă + metabolitul 25-O-dezacetilrifabutină) a crescut de 1,6 ori, în timp ce C<sub>max</sub> a rămas comparabilă.</p> <p>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 Sandoz administrată concomitent cu 100 mg ritonavir a fost administrată concomitent cu rifabutină (150 mg o dată la fiecare două zile).</p>	<p>O reducere a dozei de rifabutină cu 75% din doza uzuală de 300 mg pe zi (adică rifabutină 150 mg la interval de două zile) și monitorizarea atentă a evenimentelor adverse determinate de rifabutină este necesară la pacienții cărora li se administrează concomitent Darunavir Sandoz administrat împreună cu ritonavir. În cazul unor probleme de siguranță, trebuie avute în vedere o creștere ulterioară a intervalului dintre administrarea dozelor de rifabutină și/sau monitorizarea concentrațiilor de rifabutină.</p> <p>Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind tratamentul adecvat al tuberculozei la pacienții infectați cu HIV.</p> <p>Pe baza profilului de siguranță al Darunavir Sandoz/ritonavir, această creștere a expunerii la darunavir în prezența rifabutinei nu necesită ajustarea dozei pentru Darunavir Sandoz/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 Sandoz administrat împreună cu cobicistat .</p>
<p><b>ANTINEOPLAZICE</b></p>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastină Vincristină  Everolimus</p>	<p>Nestudiată. Se așteaptă ca Darunavir Sandoz potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antineoplazice. (inhibarea CYP3A)</p>	<p>Concentrațiile acestor medicamente pot crește administrate concomitent cu Darunavir Sandoz potențat, cu posibila creștere a reacțiilor adverse asociate de obicei cu aceste medicamente. Se recomandă prudență la asocierea unuia din acești agenți neoplazici cu Darunavir Sandoz potențat. Nu este recomandată utilizarea concomitentă de everolimus sau irinotecan și</p>

Irinotecan		Darunavir Sandoz potențat.
<b>ANTIPSIHOTICE/NEUROLEPTICE</b>		
Quetiapină	Nestudiată. Se așteaptă ca Darunavir Sandoz potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antipsihotice. (inhibarea CYP3A)	Administrarea concomitentă Darunavir Sandoz potențat și quetiapină este contraindicată deoarece poate crește toxicitatea quetiapinei. Concentrațiile plasmatice crescute de quetiapină pot duce la comă. Vezi pct. 4.3.
Perfenazină Risperidonă Tioridazină  Lurasidonă Pimozidă Sertindol	Nestudiată. Se așteaptă ca Darunavir Sandoz potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antipsihotice. (inhibarea CYP3A, CYP2D6 și/sau gp- P)	În cazul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz potențat, poate fi necesară o reducere a dozei acestor medicamente.  Este contraindicată administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat și lurasidonă, pimozidă sau sertindol (vezi pct. 4.3).
<b>β-BLOCANTE</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Nestudiată. Se așteaptă ca Darunavir Sandoz potențat să crească concentrațiile plasmatice ale acestor β-blocante. (inhibarea CYP2D6)	Este recomandată monitorizare clinică atunci când Darunavir Sandoz 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. Este posibil ca Darunavir Sandoz potențat să crească concentrațiile plasmatice ale blocantelor canalelor de calciu. (inhibarea CYP3A și/sau CYP2D6)	Monitorizarea clinică a efectelor terapeutice și reacțiilor adverse este recomandată când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu Darunavir Sandoz potențat.
<b>CORTICOSTEROIZI</b>		

<p>Corticosteroidii metabolizați în principal de către CYP3A (sunt incluse betametazonă, budesonid, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon)</p>	<p>Fluticazonă: într-un studiu clinic cu ritonavir 100 mg capsule de două ori pe zi administrat împreună cu 50 µg propionat de fluticazonă intranasal (de 4 ori pe zi) x 7 zile la subiecți sănătoși, concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă au crescut semnificativ, în vreme ce nivelul cortizolului endogen a scăzut cu aproximativ 86% (90% ÎÎ, 82-89%). Efecte mai intense pot fi așteptate când fluticazona este inhalată. La pacienții în tratament cu ritonavir și fluticazonă, intranasal sau inhalată, au fost raportate efecte sistemice ale corticosteroidilor, care includ sindrom Cushing și supresia adrenală. Nu sunt cunoscute efectele unei expuneri sistemice crescute la fluticazonă asupra nivelurilor plasmatice ale ritonavir.</p> <p>Alți corticosteroidi: interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot crește atunci când sunt administrate concomitent cu Darunavir Sandoz potențat, având ca efect concentrații serice reduse ale cortizolului.</p>	<p>Administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat și acești corticosteroidi (toate căile de administrare) care sunt metabolizați de CYP3A (poate crește riscul de apariție a efectelor sistemice de tip corticosteroid, inclusiv sindrom Cushing și supresia glandelor suprarenale.</p> <p>Administrarea concomitentă cu corticosteroidi metabolizați de CYP3A nu este recomandată decât dacă beneficiul potențial pentru pacient depășește riscul, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru efectele sistemice ale corticosteroidilor.</p> <p>Corticosteroidi alternativi care sunt mai puțin dependenți de metabolismul CYP3A, de ex. beclometazona pentru utilizare intranasală sau inhalatorie trebuie luați în considerare, în special pentru utilizarea pe termen lung.</p>
<p>Dexametazonă cu administrare sistemică</p>	<p>Nestudiată. Dexametazona poate să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavirului. (inducția CYP3A)</p>	<p>Dexametazona administrată sistemic trebuie utilizată cu prudență concomitent cu Darunavir Sandoz potențat.</p>

<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ENDOTELINEI</b>		
Bosentan	Nestudiat. Utilizarea concomitentă de bosentan și darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmatiche ale bosentanului. Se așteaptă ca bosentan să scadă concentrațiile plasmatiche ale darunavirului și/sau ale potențatorului său farmacocinetic. (inducția CYP3A)	Trebuie monitorizată tolerabilitatea pacienților la bosentan când se administrează concomitent cu Darunavir Sandoz împreună cu o doză mică de ritonavir.  Nu este recomandată administrarea de Darunavir Sandoz potențat cu cobicistat concomitent bosentan.
<b>ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ ÎN HEPATITA CU VIRUS C (HVC)</b>		
<b><i>Inhibitori de protează NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir Sandoz potențat poate crește expunerea la grazoprevir. (inhibarea CYP3A și OATP1B)	Administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat și elbasvir/grazoprevir este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Pe baza considerațiilor teoretice Darunavir Sandoz potențat poate crește expunerea la glecaprevir și pibrentasvir. (inhibarea gp-P, BCRP și/sau OATP1B1/3)	Nu se recomandă administrarea concomitentă a Darunavir Sandoz potențat cu glecaprevir/pibrentasvir.
<b>PRODUSE PE BAZĂ DE PLANTE</b>		
Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nestudiată. Este de așteptat ca sunătoarea să scadă concentrațiile plasmatiche ale darunavir sau ale potențatorilor săi farmacocinetici. (inducția CYP450)	Darunavir Sandoz potențat nu trebuie utilizat concomitent cu preparate din plante care conțin sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> ), (vezi pct. 4.3). Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, se întrerupe administrarea acesteia și, dacă este posibil, se verifică valorile viremiei. Expunerea la darunavir (și, de asemenea, expunerea la ritonavir) poate crește la întreruperea administrării sunătoarei. Efectul inductor enzimatic poate persista cel puțin 2 săptămâni după încetarea tratamentului cu sunătoare.
<b>INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI</b>		
Lovastatină Simvastatină	Nestudiată. Este de așteptat ca lovastatina și simvastatina să aibă concentrații plasmatiche semnificativ crescute când sunt administrate concomitent cu Darunavir Sandoz potențat. (inhibarea CYP3A)	Concentrațiile plasmatiche crescute de lovastatină sau simvastatină pot cauza miopatie și rabdomioliză. De aceea este contraindicată utilizarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat 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 AUC ↑ 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 intenționează administrarea concomitentă de atorvastatină cu Darunavir Sandoz 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 se intenționează administrarea concomitentă de pravastatină și Darunavir Sandoz 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 pentru darunavir/ritonavir rosuvastatină AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatină C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatină C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> cu darunavir/cobicistat 800/150 mg	Când se intenționează administrarea concomitentă de rosuvastatină și Darunavir Sandoz 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>ALTE MEDICAMENTE CARE MODIFICĂ PROFILUL LIPIDIC</b>		
Lomitapidă	Pe baza considerațiilor teoretice Darunavir Sandoz potențat este de așteptat să crească expunerea la lomitapidă în administrare concomitentă. (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 Sandoz potențat poate fi administrat concomitent cu antagoniștii ai receptorilor H <sub>2</sub> fără ajustări ale dozei.
<b>IMUNOSUPRESIVE</b>		
Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Nestudiată. Expunerea la aceste imunosupresoare va fi mărită când acestea sunt administrate concomitent cu Darunavir Sandoz potențat. (inhibarea CYP3A)	În cazul administrării concomitente, este necesară monitorizarea terapeutică a imunosupresorului.  Nu este recomandată utilizarea everolimus concomitent cu Darunavir Sandoz potențat.
<b>BETA-AGONIȘTI INHALATORI</b>		

Salmeterol	Nestudiat. Utilizarea concomitentă de salmeterol și darunavir potențat poate crește concentrațiile plasmaticice ale salmeterolului.	Nu este recomandată utilizarea concomitentă a salmeterolului și Darunavir Sandoz potențat. Administrarea concomitentă cu salmeterol poate determina creșterea riscului de evenimente adverse cardiovasculare, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală.
<b>ANALGEZICE PE BAZĂ DE 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% În contrast, Darunavir Sandoz/cobicistat poate să crească concentrațiile plasmaticice de metadonă (vezi RCP cobicistat).	Nu este necesară o ajustare a dozei de metadonă la începutul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz potențat. Totuși, ajustarea dozei de metadonă poate fi necesară când sunt administrate concomitent o perioadă mai lungă de timp. De aceea, se recomandă monitorizarea clinică, deoarece terapia de întreținere poate necesita adaptarea dozelor 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 creșterii parametrilor farmacocinetici ai norbuprenorfinei nu a fost stabilită.  Este posibil să nu fie necesare ajustări ale dozei la administrarea concomitentă cu Darunavir Sandoz potențat, dar se recomandă o monitorizare clinică atentă pentru semne de intoxicație cu opioizi.
Fentanil Oxicodonă Tramadol	Pe baza considerațiilor teoretice Darunavir Sandoz potențat poate crește concentrațiile plasmaticice ale acestor analgezice. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A)	Se recomandă monitorizarea clinică la administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat 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 AUC ↑ 58%<sup>€</sup> drospirenonă C<sub>min</sub> ND<sup>€</sup> drospirenonă C<sub>max</sub> ↑ 15%<sup>€</sup> etinilestradiol AUC ↓ 30%<sup>€</sup> etinilestradiol C<sub>min</sub> ND<sup>€</sup> etinilestradiol C<sub>max</sub> ↓ 14%<sup>€</sup> <sup>€</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> <sup>β</sup> cu darunavir/ritonavir</p>	<p>Atunci când Darunavir Sandoz se administrează concomitent cu medicamente care conțin drospirenonă, se recomandă monitorizarea clinică datorită unei posibile hipokaliemii.</p> <p>Măsurile contraceptive alternative sau suplimentare se recomandă când contraceptivele cu estrogeni sunt administrate concomitent cu Darunavir Sandoz potențat. Pacientele care utilizează estrogeni ca terapie de substituție hormonală trebuie monitorizate clinic pentru semne de insuficiență estrogenică.</p>
<b>OPIOZI ANTAGONISTI</b>		
Naloxegol	Nestudiată.	Este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și naloxegol
<b>INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI, TIPUL 5 (PDE-5)</b>		
<p>Pentru tratamentul disfuncției erectile</p> <p>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 unei doze unice de 100 mg sildenafil și administrării unei doze unice de 25 mg sildenafil concomitent cu Darunavir Sandoz cu o doză mică de ritonavir.</p>	<p>Este contraindicată combinația de avanafil și Darunavir Sandoz potențat (vezi pct. 4.3). Utilizarea concomitentă a altor inhibitori de PDE-5, pentru tratamentul disfuncției erectile, cu Darunavir Sandoz potențat trebuie efectuată cu prudență. Dacă este indicată utilizarea Darunavir Sandoz 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 Sandoz potențat poate crește concentrațiile plasmatice ale sildenafilului sau tadalafilului.</p>	<p>Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare nu a fost stabilită o doză sigură și eficace de sildenafil administrat concomitent cu Darunavir Sandoz 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 Sandoz potențat și sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3). Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, nu este recomandată administrarea concomitentă de tadalafil cu Darunavir Sandoz potențat.</p>
<b>INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI</b>		
<p>Omeprazol 20 mg o dată pe zi</p>	<p>#darunavir ASC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Darunavir Sandoz potențat poate fi administrat concomitent cu inhibitorii pompei de protoni fără ajustări ale dozei.</p>
<b>SEDATIVE/HIPNOTICE</b>		
<p>Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam  Midazolam (parenteral) Zolpidem  Midazolam (oral) Triazolam</p>	<p>Nestudiată. Sedativele/hipnoticele sunt metabolizate în proporție mare prin intermediul CYP3A. Administrarea concomitentă cu Darunavir Sandoz potențat poate determina o creștere mare a concentrației plasmatice a acestor medicamente.</p> <p>În cazul în care midazolam administrat parenteral este administrat concomitent cu Darunavir Sandoz potențat în asociere cu o doză mică de ritonavir, acesta poate determina o creștere mare a concentrației acestei benzodiazepine. Datele obținute în cazul utilizării concomitente de midazolam parenteral cu alți inhibitori de protează sugerează o posibilă creștere de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice de midazolam.</p>	<p>Este recomandată monitorizare clinică în cazul administrării Darunavir Sandoz potențat concomitent cu aceste sedative/hipnotice și trebuie avută în vedere o doză mai mică acestor sedative/hipnotice.</p> <p>Administrarea de midazolam parenteral concomitent cu Darunavir Sandoz potențat 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 ajustarea dozei de midazolam, în special dacă este administrată mai mult de o doză de midazolam.</p> <p>Este contraindicată administrarea de Darunavir Sandoz potențat concomitent cu triazolam sau midazolam utilizat oral (vezi pct. 4.3).</p>

<b>TRATAMENT EJACULARE PREMATURA</b>		
Dapoxetină	Nestudiată.	Administrarea concomitentă de darunavir
<b>MEDICAMENTE UROLOGICE</b>		
Fesoterodină, solifenacin	Nestudiată.	Utilizați cu prudență. Se recomandă monitorizare suplimentară pentru reacțiile adverse ale fesoterodinei sau

# studiile au fost realizate la doze mai mici decât dozele recomandate de darunavir sau la un regim de dozare diferit (vezi pct. 4.2 Mod de administrare).

† Eficacitatea și siguranța utilizării darunavir cu 100 mg ritonavir sau orice alte IP HIV (de exemplu (fos)amprenavir și tipranavir) nu au fost stabilite la pacienții infectați cu HIV. În conformitate cu ghidurile terapeutice actuale, în general, nu se recomandă terapia duală cu inhibitori de protează.

‡ Studiul a fost efectuat cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea medicamentelor antiretrovirale în tratamentul infecției HIV la femeile gravide și pentru reducerea riscului consecutiv 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 au fost efectuate studii cu darunavir adecvate și bine controlate asupra evoluției sarcinii. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

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

Tratamentul cu darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg în timpul sarcinii determină expunerea scăzută la darunavir (vezi pct. 5.2), care poate fi asociată cu un risc crescut de eșec terapeutic și un risc crescut de transmitere a infecției cu HIV la copil. Tratamentul cu Darunavir Sandoz/cobicistat nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar femeile care rămân însărcinate în timpul tratamentului cu Darunavir Sandoz/cobicistat trebuie să treacă la 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 toxicitate. Din cauza atât a potențialului de transmitere a HIV, cât și a potențialului de reacții adverse la sugarii alăptați, mamele trebuie instruite să nu alăpteze sub niciun motiv dacă primesc tratament cu Darunavir Sandoz.

##### 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 șobolanii tratați cu darunavir (vezi pct. 5.3).

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

Darunavir Sandoz 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. Totuși, la unii pacienți s-au raportat amețeli în cursul tratamentului cu scheme terapeutice care conțin darunavir administrat împreună cu cobicistat sau cu o doză mică de ritonavir, și acest lucru trebuie avut în vedere când se evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Pe parcursul programului de dezvoltare clinică (N=2613 subiecți tratați anterior care au început terapia cu Darunavir Sandoz /ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi), 51,3% dintre subiecți au prezentat cel puțin o reacție adversă. Durata medie totală a tratamentului a fost de 95,3 săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice și ca 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.

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

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

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

##### Tabelul cu lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate pe clase de aparate, sisteme și organe (CASO) 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 observate cu darunavir/ritonavir în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață*

Clasificarea MedDRA pe sisteme, aparate și organe Categorii de frecvență	Reacții adverse
<i>Infecții și infestări</i>	
Mai puțin frecvente	Herpes simplex

<i>Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic</i>	
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie, neutropenie, anemie, leucopenie
Rare	Creștere a numărului eozinofilelor
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună, hipersensibilitate (la medicament)
<i>Tulburări endocrine</i>	
Mai puțin frecvente	Hipotiroidism, creștere a concentrației tirotropinei în sânge
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Frecvente	Diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, hiperlipidemie
Mai puțin frecvente	Gută, anorexie, scădere a apetitului, scădere ponderală, creștere ponderală, hiperglicemie, rezistență la insulină, scădere a concentrației plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare, creștere a apetitului, polidipsie, creștere a concentrației plasmatică a lactat dehidrogenazei serice
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente	Insomnie
Mai puțin frecvente	Depresie, dezorientare, anxietate, tulburări ale somnului, vise anormale, coșmaruri, scădere a libidoului
Rare	Stare confuzională, modificări ale dispoziției, neliniște
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente	Cefalee, neuropatie periferică, amețeli
Mai puțin frecvente	Letargie, parestezie, hipoestezie, disgeuzie, perturbare a atenției, afectare a memoriei, somnolență
Rare	Sincopă, convulsii, ageuzie, perturbare a fazelor somnului
<i>Tulburări oculare</i>	
Mai puțin frecvente	Hiperemie conjunctivală, xeroftalmie
Rare	Tulburări ale vederii
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
Mai puțin frecvente	Vertij
<i>Tulburări cardiace</i>	
Mai puțin frecvente	Infarct miocardic, angină pectorală, interval QT prelungit pe electrocardiogramă, tahicardie
Rare	Infarct miocardic acut, bradicardie sinusală, palpitații
<i>Tulburări vasculare</i>	
Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, eritem facial
<i>Tulburări respiratorii, toracice și ale mediastinului</i>	
Mai puțin frecvente	Dispnee, tuse, epistaxis, iritație a gâtului
Rare	Rinoree
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	

Foarte frecvente	Diaree
Frecvente Mai puțin frecvente	Vărsături, greață, durere abdominală, creștere a concentrației plasmatice a amilazei, dispepsie, distensie abdominală, flatulență
Rare	Pancreatită, gastrită, boală de reflux gastroesofagian, stomatită aftoasă, retroperistaltică a stomacului și esofagului fără vărsături, xerostomie, disconfort abdominal, constipație, creștere a valorilor lipazei, eructație, disestezie bucală, stomatită, hematemeză, cheilită, buze uscate, limbă saburală
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Frecvente	Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei
Mai puțin frecvente	Hepatită, citoliză hepatică, steatoză hepatică, hepatomegalie, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, creștere a bilirubinemiei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline plasmatică, creștere a concentrației plasmatică a gama glutamil transferazei
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii (sunt incluse erupții cutanate maculare, maculopapuloase, papuloase, eritematoase și pruriginose), prurit
Mai puțin frecvente	Angioedem, erupție cutanată tranzitorie generalizată, dermatită alergică, urticarie, eczemă, eritem, hiperhidroză, transpirații nocturne, alopecie, acnee, xerodermie, pigmentare a unghiilor
Rare	Sindrom DRESS, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, dermatită, dermatită seboreică, leziuni cutanate, xerodermie
Frecvență necunoscută	Necroliză epidermică toxică, pustuloză exentematică generalizată acută
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Mai puțin frecvente	Mialgii, osteonecroză, spasme musculare, slăbiciune musculară, artralgii, dureri în extremități, osteoporoză, creștere a concentrației plasmatică a creatinfosfokinazei
Rare	Rigiditate musculoscheletică, artrită, rigiditate a articulațiilor
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, insuficiență renală, nefrolitiază, creștere a creatininemiei, proteinurie, bilirubinurie, disurie, nicturie, polakiurie
Rare	Scădere a clearance-ului renal al creatininei
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă, ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente	Astenie, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Febră cu valori mari, durere toracică, edeme periferice, stare generală de rău, senzație de căldură, iritabilitate, durere
Rare	Frisoane, senzații anormale, xeroză



Reacții adverse raportate cu darunavir/cobicistat la pacienți adulți

Clasificarea MedDRA pe sisteme, aparate și organe	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, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipidemie
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente	visc 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 concentrației plasmatice a enzimelor pancreatice
Mai puțin frecvente	pancreatită acută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Frecvente	creștere a concentrației plasmatice a enzimelor hepatice
Mai puțin frecvente	hepatită*, citoliză hepatică*
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
foarte frecvente	erupție cutanată (sunt incluse erupție maculară, maculopapulară, papulară, eritematoasă, prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie generalizată și dermatită alergică)
Frecvente	angioedem, prurit, urticarie
Rare	reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice*, sindrom Stevens Johnson*
Cu frecvență necunoscută	necroliză epidermală toxică*, pustuloză exantematoasă generalizată, acută*
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Frecvente	mialgii
Cu frecvență necunoscută	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	creștere a 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, de asemenea, posibilitatea de apariție și în cazul terapiei cu darunavir/cobicistat

#### Descrierea reacțiilor adverse selecționate

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

##### *Parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, concentrațiilor plasmatice ale lipidelor și 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 concentrației plasmatice a CPK, mialgii, miozite și, rareori, rabdomioliză.

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

##### *Sindromul inflamator de reconstrucție imunitară*

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imunologic sever la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate, poate apărea o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor cu germeni oportuniști, asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este 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 pentru darunavir asociat cu 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 împreună cu o doză mică de ritonavir administrat de două ori pe zi, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.
- 21 de pacienți copii 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 împreună cu o 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 împreună cu o 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.

Evaluarea siguranței pentru darunavir asociat cu cobicistat la copii și adolescenți a fost efectuată la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani, greutate corporală de cel puțin 40 kg prin studiul clinic GS-US-216-0128 (tratați anterior, având supresie virală, N=7). Analizele de siguranță ale acestui studiu, la subiecți adolescenți, nu au indentificat noi probleme de siguranță comparativ cu profilul de siguranță cunoscut al darunavirului și cobicistatului la subiecții adulți.

#### Alte grupe speciale de pacienți

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

Dintre cei 1968 de pacienți care au fost tratați anterior, cărora li s-a administrat darunavir împreună cu ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi, 236 de pacienți au fost infectați concomitent cu virusul hepatitei B sau C. Pacienții cu infecție concomitentă au avut o probabilitate mai mare de a prezenta creșteri ale valorilor serice ale 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:

Agencia Națională a Medicamentelor și a Dispozitivelor Medicale din România

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 cu darunavir asociat cu cobicistat sau cu o doză mică de ritonavir, este limitată. La voluntari sănătoși s-au administrat doze unice de până la 3200 mg darunavir, sub formă de soluție orală și doze de până la 1600 mg darunavir sub formă de comprimat în asociere cu ritonavir, fără efecte simptomatice nefavorabile.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Darunavir Sandoz. Tratamentul supradozajului cu Darunavir Sandoz constă în măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Deoarece darunavirul 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  $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Acesta inhibă selectiv scindarea poliproteinelor HIV codate Gag-Pol în celulele infectate de virus, prevenind astfel formarea de particule virale mature infectante.

#### Activitatea antivirală *in vitro*

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

Aceste valori CE50 sunt mult sub intervalul concentrațiilor toxice celulare 50% de 87  $\mu M$  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 SANDOZ 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 CE50 de darunavir a fost asociată cu răspuns virologic în scădere. S-au identificat limite inferioare de 10 și maxime de 40, ca praguri de sensibilitate clinică. Izolatele virale cu nivel inițial  $FM \leq 10$  sunt sensibile; izolate virale cu  $FM > 10$  până la 40 au sensibilitate scăzută; izolatele virale cu  $FM > 40$  sunt rezistente (vezi Rezultate clinice).

Virusurile izolate de la pacienții tratați cu Darunavir /ritonavir 600 mg/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 proteazei HIV-1 și pierderea susceptibilității la IP în cazul eșecurilor virologice la final în cadrul studiilor clinice *ARTEMIS*, *ODIN* și *TITAN*.

	ARTEMIS Săptămâna 192	ODIN Săptămâna 48		TITAN Săptămâna 48
	Darunavir Sandoz/ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi N=343	Darunavir Sandoz/ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi N=294	Darunavir Sandoz/ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi N=296	Darunavir Sandoz/ritonavir 600 mg/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 subiecți cu eșec virologic și fenotipare pereche inițiere/final, arătând dispariția sensibilității la IP la final comparativ cu momentul inițial, n/N				
IP				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<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 pacienți 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 virusologic la momentul evaluării obiectivului în studiul GS US 216 130.

GS-US-216-130 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		
<b>IP HIV</b>		
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> Eșecul virologic a fost definit ca: neobținerea supresiei virologice la niciun moment: 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 nadir; 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-US216-130 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 *ARTEMIS* nu s-a observat nicio rezistență încrucișată cu alți IP.

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

#### Rezultate clinice

Efectul de potențare farmacocinetică al 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, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului 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-216-130 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-216-130:

<i>Rezultate la 48 de săptămâni</i>	GS-US-216-130		
	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

*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 Sandoz/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 Sandoz/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 constă 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 48a			Săptămâna 96b		
<i>Rezultate</i>	Darunavir/ ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi N=343	Lopinavir/ ritonavir 800 mg/200 mg pe zi N=346	Diferența între tratamente (ÎI 95% pentru diferență)	Darunavir / ritonavir 800/100 mg o dată pe zi N=343	Lopinavir/ ritonavir 800 mg /200 mg pe zi N=346	Diferența între tratamente (ÎI 95% pentru diferență)
ARN HIV-1 < 50 copii/mlc	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>
Toți pacienții	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 < 100,000	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>
Cu valori inițiale ARN HIV ≥ 100,000	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						
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+	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 terapeutic optimizat de bază (ROB)  $\geq 2$  INRT.

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

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  $\geq 100000$  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 drept scăderea încărcării 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 $\geq 1,0 \log_{10}$ a încărcării 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.

Într-un studiu deschis Faza II/III, GS-US-216-0128, au fost evaluate eficacitatea, siguranța și farmacocinetica pentru darunavir 800 mg și cobicistat 150 mg (administrare separat sub formă de comprimate) și cel puțin 2 INRT la 7 adolescenți infectați cu HIV-1, tratați anterior, având supresie virală și greutate corporală de cel puțin 40 kg. Pacienții au fost supuși unui tratament antiretroviral stabil (pentru cel puțin 3 luni), ce a constat în administrarea de darunavir și cobicistat asociate cu 2 INRT. Aceștia au fost schimbați de la tratamentul cu ritonavir la cobicistat 150 mg o dată pe zi și au continuat administrarea darunavir (N=7) și 2 INRT.

Răspuns viral la adolescenți anterior tratați antiretroviral, având supresie virală în săptămâna 48	
GS-US-216-0128	
Răspunsuri în săptămâna 48	Darunavir/ cobicistat + cel puțin 2 INRT (N=7)
HIV-1 ARN < 50 copii per abordare instantanee FDA	85,7% (6)
Modificare procentuală medie față de momentul inițial <sup>a</sup> pentru CD4+	-6,1%
Modificare medie față de momentul inițial <sup>a</sup> în numărul celulelor CD4+	-342 celule/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Fără imputare (din datele observate).

Pentru rezultate suplimentare privind studiile clinice la pacienți adulți, adolescenți și copii tratați anterior cu TAR, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir comprimate 75 mg, 150 mg, 300 mg sau 600 mg și suspensie orală 100 mg/ml.

*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 un regim de bază. Răspunsul virologic a fost păstrat de-a lungul perioadei de studiu în ambele brațe. La niciunul dintre cele 31 gravide care au fost sub tratament antiretroviral, nu s-a identificat transmiterea virusului de la mamă la făt până la naștere. Nu există date noi relevante clinic referitoare la siguranță, comparativ

cu profilul de siguranță cunoscut al darunavir / ritonavir la adulții infectați cu HIV-1 (vezi pct 4.2, 4.4 și 5.2).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Darunavir este metabolizat în principal de CYP3A. Cobicistat și ritonavir inhibă CYP3A, crescând, astfel, considerabil concentrațiile plasmatică de darunavir.

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

### Absorbție

Darunavir a fost rapid absorbit după administrarea orală. Concentrația plasmatică maximă de darunavir în prezența unei doze mici de ritonavir este atinsă, în general, în decurs de 2,5–4,0 ore.

Biodisponibilitatea orală absolută a unei doze unice de darunavir 600 mg în monoterapie a fost de aproximativ 37% și a crescut la aproximativ 82% în prezența a ritonavir 100 mg, administrat de două ori pe zi de. 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 darunavir 600 mg a fost administrată pe cale orală în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

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

### Distribuție

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

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al darunavirului în monoterapie a fost de  $88,1 \pm 59,0$  l (media  $\pm$  DS) și a crescut la  $131 \pm 49,9$  l (media  $\pm$  DS) în prezența a 100 mg ritonavir administrat 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  $^{14}\text{C}$  efectuat la voluntari sănătoși a demonstrat că majoritatea radioactivității din plasmă, după administrarea unei doze unice de darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg a fost determinată de substanța activă inițială. Cel puțin 3 metaboliți oxidativi ai darunavirului au fost identificați la om; toți au demonstrat activitate, care a fost cel puțin de 10 ori mai redusă decât activitatea darunavirului contra tipului sălbatic de HIV.

### Eliminare

După administrarea unei doze unice de darunavir marcat cu  $^{14}\text{C}$  400 mg /ritonavir /100 mg, aproximativ 79,5% și 13,9% din doza administrată de darunavir marcat cu  $^{14}\text{C}$  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 mg/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 cu vârste între 3 și < 6 ani și cântărind cel puțin 15 kg și < 20 kg, care au fost tratați anterior, a demonstrat că dozele corelate cu greutatea corporală au dus la o expunere la darunavir comparabilă cu cea obținută la adulți tratați cu darunavir/ritonavir 600 mg/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 < 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg, a demonstrat că tratamentul cu darunavir /ritonavir 800 mg/100 mg, administrat o dată pe zi, determină o expunere la darunavir comparabilă celei obținute la adulți tratați cu darunavir /ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi. Prin urmare, aceeași doză cu administrare o dată pe zi poate fi utilizată la adolescenți tratați anterior cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani și greutatea corporală de cel puțin 40 kg, fără mutații asociate cu rezistență la darunavir (DRV-MAR)\* și care au concentrații plasmatice de ARN HIV-1 < 100 000 copii/ml și număr de celule CD4+  $\geq 100$  celule  $\times 10^6/l$  (vezi pct. 4.2).

\* DRV-MAR: 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 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 mg/100 o dată pe zi (vezi pct. 4.2). În plus, modelarea farmacocinetică și simularea expunerilor la darunavir la pacienți copii și adolescenți în intervalul de vârstă de la 3 și < 18 ani, au confirmat expuneri la darunavir conform celor observate în studiile clinice și au permis identificarea schemei terapeutice cu 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 plasmatice de ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și număr de celule CD4+  $\geq 100$  celule  $\times 10^6/l$  (vezi pct. 4.2).

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

Farmacocinetica darunavir 800 mg administrat în asociere cu 150 mg cobicistat la copii și adolescenți a fost studiată în cadrul Studiului GS-US-216-0128, la 7 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg. Media geometrică a expunerii adolescentului ( $ASC_{tau}$ ) a fost similară pentru darunavir și crescută cu 19% pentru cobicistat în comparație cu expunerea la adulți care au primit 800 mg darunavir în asociere cu 150 mg cobicistat, în cadrul Studiului GS-US-216-0130. Diferența observată pentru cobicistat nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

	<b>Adulți în cadrul Studiului GS-</b>	<b>Adolescenți în cadrul Studiului</b>	<b>Rata GLSM (ÎI 90 %)</b>
--	---------------------------------------	--	----------------------------

	<b>US-216-0130, săptămâna 24 (referință)<sup>a</sup> Media (%CV) GLSM</b>	<b>GS-US-216- 0128, ziua 10 (Test)<sup>b</sup> Media (%CV) GLSM</b>	<b>(Test/Referință)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Parametru farmacocinetic pentru darunavir</b>			
ASC <sub>tau</sub> (orăxng/ml) <sup>d</sup>	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (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>			
<b>Parametru farmacobinetic pentru cobicistat</b>			
ASC <sub>tau</sub> (orăxng/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 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
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 farmacocinetice intensive din săptămâna 24 provenite de la subiecți care au primit darunavir 800 mg +cobicistat 150 mg

<sup>b</sup> date farmacocinetice intensive din ziua 10 provenite de la subiecți care au primit darunavir 800 mg+ cobicistat 150 mg

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

<sup>d</sup> Concentrația inițială (0 ore) a fost folosită ca surogat pentru concentrația la 24 ore pentru estimarea ASC<sub>tau</sub> și C<sub>tau</sub> în cadrul studiului GS-US-216-0128

<sup>e</sup> N=57 și N=5 pentru GLSM al C<sub>tau</sub> în cadrul studiului GS-US-216-0130 și respectiv 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). Totuși, la pacienții cu vârsta peste 65 ani sunt disponibile numai date limitate.

#### Sex

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

#### Insuficiență renală

Rezultatele unei studii de echilibru al maselor, efectuat cu darunavir marcat cu <sup>14</sup>C 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 (Clcreatinină 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 doze repetate

cu darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg) de două ori pe zi, s-a demonstrat că la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasificarea Child-Pugh, clasa A, n=8) și moderată (clasificarea Child-Pugh, clasa B, n=8) concentrațiile plasmatice totale au fost comparabile cu cele ale subiecților sănătoși. Totuși, concentrațiile de darunavir liber au fost mai mari cu aproximativ 55% (Clasa A în clasificarea Child-Pugh), respectiv 100% (Clasa B în clasificarea Child-Pugh). Semnificația clinică a acestei creșteri nu este cunoscută. 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 mg/100 mg de două ori pe zi și darunavir / ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi, ca parte a unui tratament antiretroviral a fost, în general, mai mică în timpul sarcinii, comparativ cu perioada postpartum. Cu toate acestea, pentru concentrația de darunavir nelegat (adică activ) parametrii farmacocinetici au fost mai puțin reduși în timpul sarcinii, comparativ cu perioada postpartum, datorită unei creșteri în fracțiunea nelegată de darunavir în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum.

<b>Rezultatele farmacocinetice ale darunavirului total după administrarea de darunavir / ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi, ca parte a unui tratament antiretroviral administrat în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, 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> , ngxora/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>12 ore</sub>

<b>Rezultatele farmacocinetice ale darunavirului total după administrarea de darunavir/ ritonavir la 800 mg/100 mg o dată pe zi, ca parte a unui tratament antiretroviral, în al doilea trimestru de sarcină, al treilea trimestru de sarcină și postpartum</b>			
<b>Farmacocinetica darunavir total (media ± DS)</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 <sub>max</sub> , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
ASC <sub>12h</sub> , ngxora/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>a</sup>	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

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

La femeile tratate cu darunavir/ ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile intra-individuale mediane pentru darunavir total C<sub>max</sub>, ASC<sub>12ore</sub> și C<sub>min</sub> au fost mai mici cu 33%, 31% și respectiv cu 30% mai mici, în raport cu perioada postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valoarea darunavir total C<sub>max</sub>, ASC<sub>12ore</sub> și C<sub>min</sub> au fost cu 29%, 32% și respectiv 50% mai mici, în raport cu perioada postpartum.

Tratamentul cu darunavir/cobicistat 800/150 mg o dată pe zi în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir. La femeile care primesc darunavir/cobicistat în timpul celui de al doilea trimestru de sarcină, valorile medii intra-individuale ale  $C_{max}$ ,  $AUC_{24ore}$  și  $C_{min}$  pentru darunavir total au fost cu 49%, 56% și respectiv 92% mai mici, comparativ cu perioada postpartum; în timpul celui de al treilea trimestru de sarcină valorile  $C_{max}$ ,  $AUC_{24ore}$  and  $C_{min}$  pentru darunavir au fost cu 37%, 50% și respectiv 89% mai mici, comparativ cu perioada postpartum. Frațiunea nelegată a fost, de asemenea, substanțial redusă, incluzând reduceri de aproximativ 90% ale nivelurilor  $C_{min}$ . Principala cauză a acestor expuneri scăzute este o reducere semnificativă a expunerii la cobicistat ca urmare a inducției enzimelor asociate sarcinii (a se vedea mai jos).

**Rezultatele farmacocinetice ale darunavirului total după administrarea de darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg o dată pe zi, ca parte a unui tratament antiretroviral administrat în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, al treilea trimestru de sarcină și postpartum**

Farmacocinetica darunavir total (media ± DS)	Al doilea trimestru de sarcină (n=7)	Al treilea trimestru de sarcină (n=6)	Postpartum (6-12 săptămâni) (n=6)
$C_{max}$ , ng/mL	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
$ASC_{24ore}$ , ngxora/mL	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
$C_{min}$ , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Expunerea la cobicistat a fost mai mică în timpul sarcinii, ceea ce a dus la potențarea suboptimală a darunavirului. În timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile  $C_{max}$ ,  $ASC_{24ore}$  și  $C_{min}$  pentru cobicistat au fost cu 27%, 49% și respectiv 83% mai mici comparativ cu perioada postpartum.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Au fost observate modificări la nivelul ficatului (hipertrofia hepatocitelor, vacuolizare, creșterea valorilor 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 șobolani masculi), în comparație cu monoterapia cu darunavir. La câine, nu s-au identificat nici un fel de parametri majori de toxicitate sau organe țintă până la expuneri echivalente cu expunerea clinică la doza recomandată.

Într-un studiu efectuat la șobolani, numărul de corpi luteali și implantări a scăzut în prezența toxicității materne. Pe de altă parte, nu s-au observat efecte asupra capacității de împerechere sau fertilității în cazul tratamentului cu darunavir în doze de până la 1000 mg/kg și zi și la valori ale expunerii sub ( $ASC_{0,5}$  ori) cele observate la om la doza clinică recomandată. Până la aceleași valori ale dozei, nu s-a constatat niciun efect teratogen al 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 împreună cu ritonavir sau fără ritonavir, a determinat reducerea tranzitorie a creșterii ponderale a descendenților înainte de înțarcare și o ușoară amânare a deschiderii ochilor și urechilor.

Darunavir în asociere cu ritonavir a determinat reducerea numărului de pui care exteriorizează răspunsul prin tresărire în ziua a 15-a de alăptare și reducerea ratei de supraviețuire a puilor în cursul alăptării. Aceste efecte pot fi secundare expunerii puilor la substanța activă prin intermediul laptelui matern și/sau efectelor toxice materne. Niciuna dintre funcțiile post-ablactare nu a fost afectată în cazul administrării de 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 administrarea de doze comparabile, exprimate în mg/kg. După ziua a 23-a de viață expunerea a fost comparabilă cu cea observată la șobolanii 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 doza 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 utilizată la copii cu vârsta sub 3 ani.

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

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

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

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină (E460)

Crospovidonă (tip A) (E1202)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

Filmul de acoperire :

Darunavir Sandoz 400 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic (E1203)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (3350) (E1521)

Talc (E553b)



Galben amurg FCF (E110)

Darunavir Sandoz 800 mg comprimate filmate  
Alcool polivinilic (E1203)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (3350) (E1521)  
Talc (E553b)  
Oxid roșu de fer (E172)

## 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

## 6.3 Perioada de valabilitate

Pentru blister: 2 ani

Pentru flacoane: 30 luni

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 6 luni

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pentru blister:

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

Pentru flacon:

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Condiții de păstrare după prima deschidere a flaconului:

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

- Cutii cu flacoane din PEÎD, prevăzute cu capac din polipropilenă (PP) cu sistem de închidere securizat pentru copii
- Cutii cu blistere perforate din Aluminiu/PVC-PE-PVDC și cutii cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din Aluminiu/PVC-PE-PVDC

### Mărimi de ambalaj:

Darunavir Sandoz 400 mg

Cutii cu flacon cu 60, 120 (2x60) comprimate filmate

Cutii cu blistere perforate cu 10, 30, 60, 90, 120 comprimate filmate și cutii blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate cu 60x1 comprimate filmate

Darunavir Sandoz 800 mg

Cutii cu flacon cu 30, 60 (2x30), 90 (3x30), 120 (4x30), 240 (8x30) comprimate filmate

Cutii cu blistere perforate cu 10, 30, 60, 90, 120 comprimate filmate și cutii blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate cu 30x1 comprimate filmate

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

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu

reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz S.R.L.  
Str. Livezeni Nr. 7A  
540472 Târgu Mureș, Romania

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

14778/2022/01-08

14780/2022/01-11

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

Autorizare – Iulie 2017

Reînnoirea autorizației : noiembrie 2022.

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2022