

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Darunavir Sandoz 600 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 600 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține galben amurg FCF (E110) 2,592 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

600 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de culoare portocalie, cu formă ovală, marcat cu "600" pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

Dimensiuni: aproximativ 20,1 mm 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) (vezi pct 4.2).

Darunavir Sandoz comprimate poate fi utilizat pentru a administra schema terapeutică adecvată (vezi pct. 4.2):

- Pentru tratamentul infecției cu HIV-1 în cadrul terapiei antiretrovirale (TAR) - la pacienți adulți tratați anterior, inclusiv cei tratați cu terapie înalt activă.
- Pentru tratamentul infecției cu HIV-1 la copii și adolescenți, de la vârsta de 3 ani, cu greutatea corporală de cel puțin 15 kilograme.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată de un specialist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu HIV. După inițierea tratamentului cu Darunavir Sandoz, pacienții trebuie informați să nu modifice doza, forma farmaceutică sau să întrerupă tratamentul fără a discuta cu medicul curant.

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 ritonavir.

Pacienți adulți tratați anterior cu TAR

Doza recomandată este de 600 mg de două ori pe zi, administrată în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi și cu alimente. Darunavir Sandoz comprimate 600 mg se poate utiliza pentru a obține schema de tratament cu doza de 600 mg, administrată de două ori pe zi.

Pacienți adulți care nu au fost tratați anterior cu TAR

Pentru doza recomandată la pacienții care nu au fost tratați anterior cu TAR, consultați Rezumatul Caracteristicilor produsului pentru Darunavir Sandoz comprimate 400 mg și 800 mg.

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

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

Doza recomandată pentru tratamentul copiilor și adolescenților (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani) netratați anterior cu darunavir comprimate și ritonavir^a	
Greutate corporală (kg)	Doză (o dată pe zi cu alimente)
≥ 15 kg până la < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi
≥ 30 kg până la < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi

^a

ritonavir soluție orală: 80 mg/ml

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

De obicei se recomandă administrarea de Darunavir Sandoz de două ori pe zi, luat în asociere cu ritonavir și împreună cu alimente.

Regimul de administrare a dozei de Darunavir Sandoz în asociere cu ritonavir și împreună cu alimente se poate utiliza la pacienții tratați anterior cu medicamente antiretrovirale, însă fără mutații care asociază rezistență la darunavir (DRV-MAR)* și care prezintă în plasmă ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și numărul de celule CD4+ ≥ 100 celule x 10⁶/l.

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

Doza de Darunavir Sandoz administrată împreună cu ritonavir la copii și adolescenți, în funcție de greutatea corporală, este prezentată în tabelul de mai jos. Doza recomandată de Darunavir Sandoz administrată împreună cu o doză mică de ritonavir nu trebuie să depășească doza recomandată pentru adulți (600/100 mg de două ori pe zi sau 800/100 mg o dată pe zi).

Doza recomandată pentru tratamentul copiilor și adolescenților (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani) care au fost tratați anterior cu darunavir comprimate și ritonavir^a		
Greutate corporală	Doză (o dată pe zi cu alimente)	Doză (de două ori pe zi cu alimente)

≥ 15 kg—< 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi	375 mg darunavir/50 mg ritonavir de două ori pe zi
≥ 30 kg—< 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi	450 mg darunavir/60 mg ritonavir de două ori pe zi
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir o dată pe zi	600 mg darunavir/100 mg ritonavir de două ori pe zi

^a

ritonavir soluție orală: 80 mg/ml

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

Recomandare cu privire la dozele omise

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

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

Dacă pacientul prezintă vărsături la mai puțin de 4 ore de la administrarea medicamentului, trebuie administrată o altă doză de Darunavir Sandoz asociată cu ritonavir, împreună cu alimente, cât mai curând 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 ritonavir, până la următoarea doză conform schemei de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

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

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

Asocierea Darunavir Sandoz/ritonavir nu trebuie utilizată la copii cu o greutate corporală sub 15 kg, deoarece pentru această categorie de populație nu a fost stabilită doza pentru un număr suficient de pacienți (vezi secțiunea 5.1).

Asocierea Darunavir Sandoz/ritonavir nu ar trebui utilizată la copii cu vârsta sub 3 ani, din motive de siguranță (vezi secțiunile 4.4 și 5.3).

Schema de dozare pentru Darunavir Sandoz și ritonavir în funcție de greutatea corporală este prezentată în tabelele de mai sus.

Sarcina și postpartum

Nu este necesară ajustarea dozei pentru asocierea 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).

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C în clasificarea Child-Pugh).

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A precum rifampicină cu Darunavir Sandoz împreună cu o doză mică de ritonavir (vezi pct. 4.5).

Administrare concomitentă cu medicamentul combinat lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.5).

Administrare concomitentă cu preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.5).

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Darunavir Sandoz trebuie administrat întotdeauna doar pe cale orală cu ritonavir în doză mică drept potențator farmacocinetic și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.2). Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ritonavir trebuie să fie consultat, după caz, înainte de inițierea tratamentului cu darunavir.

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

Darunavir se leagă în special de α_1 glicoproteina acidă plasmatică. Această legare de proteine este dependentă de concentrația plasmatică și este indicator pentru saturarea legăturii. Prin urmare, nu poate fi exclusă dislocarea de la nivelul proteinelor plasmatice de către medicamentele care sunt legate în proporție mare de α_1 -glicoproteina acidă (vezi pct. 4.5).

Pacienți tratați anterior cu TAR – administrare o dată pe zi

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

Copii și adolescenți

Darunavir 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 tratate concomitent cu medicamente care pot reduce și mai mult expunerea la darunavir (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Vârstnici

Deoarece la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste sunt disponibile informații limitate privind utilizarea darunavir, administrarea Darunavir Sandoz la pacienții vârstnici trebuie efectuată cu precauție, în concordanță cu frecvența mai mare a funcției 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.

Sindromul 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 exantematică generalizată acută. Dacă apar simptome sau semne de reacții cutanate severe, trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Darunavir Sandoz/ritonavir. Acestea pot include, dar nu se limitează la erupție cutanată tranzitorie severă sau erupție cutanată tranzitorie însoțită de febră, stare generală de rău, fatigabilitate, dureri musculare sau articulare, vezicule, leziuni la nivelul cavității bucale, conjunctivită, hepatită și/sau eozinofilie.

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

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

Hepatotoxicitate

În cazul tratamentului cu darunavir s-a raportat hepatită medicamentoasă (de exemplu hepatită acută, citoliză hepatică). 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 B sau C activă, prezintă un risc crescut pentru

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

Dacă la pacienții care utilizează Darunavir Sandoz/ritonavir se dovedește apariția unei disfuncții hepatice noi sau agravarea celei existente (inclusiv o creștere semnificativă clinic a valorii serice a enzimelor hepatice și/sau simptome cum sunt 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 subiacente, administrarea Darunavir Sandoz este prin urmare contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

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

Insuficiență renală

Nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozelor pentru darunavir/ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. Pentru că darunavir și ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil ca acestea să poată fi 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).

Pacienți cu hemofilie

S-au înregistrat rapoarte referitoare la sângerări cu frecvență crescută, 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. În mai mult de jumătate din numărul cazurilor raportate, tratamentul cu IP a fost continuat sau reintrodus, dacă terapia a fost întreruptă. S-a sugerat existența unei relații de tip cauză-efect, cu toate că mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții cu hemofilie trebuie atenționați despre posibilitatea apariției sângerărilor frecvente.

Greutate corporală și parametri metabolici

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

Osteonecroză

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

Sindromul inflamator de reconstrucție imunitară

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 agravare a simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții au fost observate în cursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt reținute cu citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (cunoscut anterior ca *Pneumocystis carinii*). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și tratamentul trebuie 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); 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

Au fost realizate mai multe studii de interacțiune cu darunavir într-o doză mai mică decât cea recomandată. Efectele asupra medicamentelor administrate concomitent pot fi totuși subestimate, prin urmare se recomandă monitorizarea clinică de siguranță. Pentru informații complete despre interacțiunile cu alte medicamente vezi pct. 4.5.

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 pct. 4.5).

Darunavir Sandoz 600 mg comprimate filmate conține galben amurg FCF (E110)
Poate provoca reacții alergice.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Medicamente care pot fi afectate de darunavir potențat cu ritonavir

Darunavir și ritonavir sunt inhibitori ai CYP3A, CYP2D6 și gp-P. 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, care poate accentua sau prelunge efectul lor terapeutic și poate agrava sau crește incidența reacțiilor adverse.

Administrarea concomitentă de darunavir/ritonavir cu medicamente care au metabolit(ți) activ(i) format(ți) de CYP3A poate determina reducerea concentrațiilor plasmatice ale acestui/acestor metabolit(ți), ceea ce poate duce la pierderea efectelor lor terapeutice (vezi tabelul de interacțiuni prezentat mai jos)

Darunavir Sandoz 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).

Efectul de potențare farmacocinetică globală al ritonavirului a determinat 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 Sandoz trebuie utilizat numai în asociere cu o doză mică de ritonavir ca potențator farmacocinetic (vezi pct. 4.4 și 5.2).

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

Ritonavir inhibă transportorii glicoproteinei P, OATP1B1 și OATP1B3, și administrarea concomitentă cu substraturi ale acestor transportori poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche ale acestor compuși (de exemplu dabigatran etexilat, digoxină, statine și bosentan; vezi tabelul privind Interacțiunile de mai jos).

Medicamente care afectează expunerea la darunavir/ritonavir

Darunavir și ritonavir sunt metabolizate de CYP3A. Este de așteptat ca medicamentele care au efect inductor asupra CYP3A să mărească clearance-ul darunavirului și ritonavirului, având ca rezultat concentrații plasmatiche mai mici de darunavir și ritonavir (de exemplu: rifampicină, sunătoare, lopinavir).

Administrarea concomitentă de darunavir și ritonavir, precum și de alte medicamente care inhibă CYP3A poate să scadă clearance-ul darunavirului și ritonavirului și poate determina concentrații plasmatiche crescute de darunavir și ritonavir (de exemplu: indinavir, antifungice azolice, ca de exemplu clotrimazol). Aceste interacțiuni sunt descrise în tabelul de interacțiuni medicamentoase de mai jos.

Tabel de interacțiuni

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

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

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.

INTERACȚIUNI ȘI RECOMANDĂRI DE SCHEME TERAPEUTICE ÎN CAZUL ADMINISTRĂRII CONCOMITENTE CU ALTE MEDICAMENTE
--

Exemple de medicamente clasificate după aria terapeutică	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE ÎN HIV		
<i>Inhibitori ai transferului catenar al integrazei</i>		
Dolutegravir	dolutegravir ASC ↓ 22% dolutegravir C _{24ore} 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * utilizând comparații între studii încrucișate și date farmacocinetice istorice	Darunavir Sandoz administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir și dolutegravir - poate fi utilizat fără ajustări ale dozei.
Raltegravir	Unele studii clinice sugerează că raltegravir poate determina o scădere moderată a concentrației plasmatice a darunavir.	În prezent, efectul raltegravir asupra concentrației plasmatice a darunavir nu pare a fi relevant din punct de vedere clinic. Darunavir Sandoz administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir și raltegravir poate fi utilizat fără ajustări ale dozei.
<i>Inhibitori nucleo(z/t)idici de reverstranscriptază (INRT)</i>		
Didanozină 400 mg o dată pe zi	didanozină ASC ↓ 9% didanozină C _{min} ND didanozină C _{max} ↓ 16% darunavir ASC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir Sandoz administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir și didanozină poate fi utilizat fără ajustări ale dozei. Didanozina trebuie administrată pe stomacul gol, ca urmare trebuie administrată cu 1 oră înainte de sau cu 2 ore după administrarea Darunavir Sandoz/ritonavir împreună cu alimente.
Tenofovir disoproxil 245 mg o dată pe zi	tenofovir ASC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% # darunavir ASC ↑ 21% # darunavir C _{min} ↑ 24% # darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir datorită efectului asupra transportului MDR-1 în tubii renali)	Monitorizarea funcției renale poate fi indicată când Darunavir Sandoz asociat cu o doză mică de ritonavir este luat în asociere cu tenofovir disoproxil, în special la pacienți cu boli subiacente sistemice sau renale, sau la pacienți care utilizează medicamente nefrottoxice.

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 în asociere cu o doză mică de ritonavir.
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 abacavir, pentru care metabolizarea nu este mediată de către CYP450, nu sunt de anticipat niciun fel de interacțiuni pentru aceste substanțe active și Darunavir Sandoz administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir.	Darunavir Sandoz administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir poate fi uilizat împreună cu aceste INRT, fără a fi necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori non-nucleo(z/t)idici de revers transcriptază (INNRT)</i>		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi	efavirenz ASC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir ASC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz datorită 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 concomitent cu o doză mică de ritonavir este utilizat în asociere cu efavirenz. Efavirenz în asociere cu Darunavir Sandoz/ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi poate determina C _{min} suboptime de darunavir. Dacă efavirenz se utilizează în asociere cu Darunavir Sandoz/ritonavir, trebuie utilizată schema de tratament Darunavir Sandoz/ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).
Etravirină 100 mg de două ori pe zi	etravirină ASC ↓ 37% etravirină C _{min} ↓ 49% etravirină C _{max} ↓ 32% darunavir ASC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir Sandoz administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir și etravirină 200 mg de două ori pe zi poate fi utilizat fără ajustări ale dozei.

Nevirapină 200 mg de două ori pe zi	nevirapină ASC ↑ 27% nevirapină C _{min} ↑ 47% nevirapină C _{max} ↑ 18% # darunavir: concentrațiile au fost în concordanță cu datele obținute anterior. (↑ nevirapină datorită inhibării CYP3A)	Darunavir Sandoz administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, cu nevirapină - poate fi utilizat fără ajustări ale dozei.
Rilpivirină 150 mg o dată pe zi	rilpivirină ASC ↑ 130% rilpivirină C _{min} ↑ 178% rilpivirină C _{max} ↑ 79% darunavir ASC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Darunavir Sandoz administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir și rilpivirină poate fi utilizat fără ajustări ale dozei.
<i>Inhibitori de protează HIV (IP) - fără administrare suplimentară concomitentă cu o doză mică de ritonavir) †</i>		
Atazanavir 300 mg o dată pe zi	atazanavir ASC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% # darunavir ASC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: comparație între atazanavir/ritonavir 300/100 mg o dată pe zi față de atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi. Darunavir: comparație între darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi față de darunavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi în asociere cu atazanavir 300 mg o dată pe zi.	Darunavir Sandoz administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir și atazanavir poate fi utilizat fără ajustări ale dozei.

<p>Indinavir 800 mg de două ori pe zi</p>	<p>indinavir ASC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ # darunavir ASC ↑ 24% # darunavir C_{min} ↑ 44% # darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: comparație între indinavir/ritonavir 800/100 mg de două ori pe zi față de indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg de două ori pe zi 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 concomitent cu o doză mică de ritonavir, poate fi necesară ajustarea dozei de indinavir de la 800 mg de două ori pe zi la 600 mg de două ori pe zi, în caz de intoleranță.</p>
<p>Saquinavir 1000 mg de două ori pe zi</p>	<p># darunavir ASC ↓ 26% # darunavir C_{min} ↓ 42% # darunavir C_{max} ↓ 17% saquinavir ASC ↓ 6% saquinavir C_{min} ↓ 18% saquinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: comparație între saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi față de saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg de două ori pe zi. 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, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, cu saquinavir.</p>
<p><i>Inhibitori de protează HIV (IP) - cu administrare concomitentă de doză mică de ritonavir)†</i></p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg de două ori pe zi</p>	<p>lopinavir ASC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir ASC ↓ 38%‡ darunavir C_{min} ↓ 51%‡ darunavir C_{max} ↓ 21%‡ lopinavir ASC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir ASC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21% ‡pe baza valorilor non-normalizate cu doza</p>	<p>Din cauza unei reduceri a expunerii (ASC) la darunavir cu 40%, nu s-au stabilit dozele adecvate ale asocierii. De aceea, este contraindicată asocierea Darunavir Sandoz împreună cu o doză mică de ritonavir cu asocierea medicamentoasă lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3).</p>

ANTAGONIȘTI ai receptorului CCR5		
Maraviroc 150 mg de două ori pe zi	maraviroc ASC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% Concentrațiile de darunavir/ritonavir au fost în concordanță cu datele obținute anterior.	Doza de maraviroc trebuie să fie 150 mg de două ori pe zi când este administrat concomitent cu Darunavir Sandoz asociat cu o doză mică de ritonavir.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR α1-ADRENERGICI		
Alfuzosin	Pe baza considerațiilor teoretice Darunavir Sandoz este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice de alfuzosin. (inhibarea CYP3A)	Administrarea concomitentă a Darunavir Sandoz cu o doză mică de ritonavir și alfuzosin este contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANESTEZICE		
Alfentanil	Nestudiată. Metabolizarea alfentanil este mediată prin intermediul CYP3A, și prin urmare poate fi inhibată de către Darunavir Sandoz asociat cu o doză mică de ritonavir.	Utilizarea concomitentă cu Darunavir Sandoz asociat cu o doză mică de ritonavir poate necesita scăderea dozei de alfentanil și necesită monitorizare pentru apariția riscului de deprimare respiratorie prelungită sau tardivă.
ANTIANGINOASE/ANTIARITMICE		
Disopiramidă Flecainidă Lidocaină (administrată sistemic) Mexiletină Propafenonă Amiodaronă Bepiridil Dronedaronă Ivabradină Chinidină Ranolazină	Nestudiată. Se așteaptă ca Darunavir Sandoz să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antiaritmice (inhibarea CYP3A și/sau CYP2D6).	Este necesară prudență și dacă este posibil se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice a acestor antiaritmice în cazul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz asociat cu o doză mică de ritonavir. Este contraindicată administrarea Darunavir Sandoz asociat cu o doză mică de ritonavir cu amiodaronă, bepiridil, dronedaronă, ivabradină, chinidină sau ranolazină (vezi pct. 4.3).

Digoxină 0,4 mg doză unică	digoxină ASC ↑ 61% digoxină C _{min} ND digoxină C _{max} ↑ 29% (↑ digoxină probabil datorită inhibării gp-P)	Dat fiind că digoxina are un indice terapeutic îngust, este recomandat să fie prescrisă doza de digoxină cea mai mică posibil în cazul în care digoxina este administrată pacienților aflați în tratament cu darunavir/ritonavir. Doza de digoxină trebuie să fie stabilită atent pentru a obține efectul clinic dorit, în timp ce este evaluată starea clinică generală a pacientului.
ANTIBIOTICE		
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi	claritromicină ASC ↑ 57% claritromicină C _{min} ↑ 174% claritromicină C _{max} ↑ 26% # darunavir ASC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↑ 1% # darunavir C _{max} ↓ 17% Concentrațiile metabolitului 14-OH-claritromicină nu au fost detectabile atunci când s-a asociat Darunavir Sandoz/ritonavir. (↑ claritromicină datorită inhibării CYP3A și a inhibării posibile a gp-	Este necesară prudență în cazul administrării concomitente de claritromicină cu Darunavir Sandoz asociat cu o doză mică de ritonavir. Pentru pacienții cu insuficiență renală trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru claritromicină pentru doza recomandată.
ANTICOAGULANTE/ANTIAGREGANTE PLACHETARE		
Apixaban Rivaroxaban	Nestudiată. Administrarea Darunavir Sandoz potențat concomitent cu aceste anticoagulante poate să crească concentrațiile plasmatice ale anticoagulantului. (inhibarea CYP3A și/sau a gp-P)	Nu este recomandată utilizarea Darunavir Sandoz potențat concomitent cu un anticoagulant oral direct (AOD) care este metabolizat de CYP3A4 și transportat de gp-P, deoarece aceasta poate duce la un risc crescut de sângerare.

Dabigatran etexilat Edoxaban	dabigatran etexilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg</u> <u>doză unică:</u> dabigatran ASC ↑ 72% dabigatran Cmax ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg o</u> <u>dată pe zi:</u> dabigatran ASC ↑ 18% dabigatran Cmax ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: Când Darunavir Sandoz este administrat concomitent cu ritonavir, trebuie avută în vedere monitorizarea clinică și/sau reducerea dozei de AOD atunci când AOD este transportat de gp-P dar nu este metabolizat de CYP3A4, inclusiv dabigatran etexilat și edoxaban.
Ticagrelor	Pe baza considerațiilor teoretice, administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat cu ticagrelor poate crește concentrațiile plasmatiche de ticagrelor (inhibarea CYP3A și/sau a glicoproteinei P).	Administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat împreună cu ticagrelor este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Clopidogrel	Nestudiată. Administrarea concomitentă de clopidogrel cu Darunavir Sandoz potențat poate scădea concentrația plasmatică a metabolitului activ al clopidogrelului, care poate reduce activitatea antitrombotică a clopidogrelului.	Nu este recomandată administrarea concomitentă a clopidogrel cu Darunavir Sandoz potențat. Este recomandată utilizarea altor antiagregante plachetare care nu sunt afectate de inhibarea sau inducția CYP (de exemplu, prasugrel).
Warfarină	Nestudiată. În cazul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz asociat cu o doză mică de ritonavir, pot fi modificate concentrațiile plasmatiche de warfarină.	Se recomandă ca raportul internațional normalizat (INR) să fie monitorizat atunci când warfarina este asociată cu Darunavir Sandoz asociat cu o doză mică de ritonavir.
ANTICONVULSIVANTE		
Fenobarbital Fenitoină	Nestudiată. Fenobarbitalul și fenitoina pot avea ca efect scăderea concentrațiilor plasmatiche de darunavir și a potențatorului farmacocinetic. (inducția enzimelor CYP450)	Darunavir Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir nu trebuie utilizat concomitent cu aceste medicamente.

Carbamazepină 200 mg de două ori pe zi	carbamazepină ASC ↑ 45% carbamazepină C _{min} ↑ 54% carbamazepină C _{max} ↑ 43% darunavir ASC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	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 plasmatice de carbamazepină trebuie monitorizate și doza acesteia trebuie stabilită treptat pentru un răspuns adecvat. Pe baza acestor date, este posibil să fie necesară reducerea dozei de carbamazepină cu 25 până la
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.
ANTIDEPRESIVE		
Paroxetină 20 mg o dată pe zi Sertralină 50 mg o dată pe zi	paroxetină ASC ↓ 39% paroxetină C _{min} ↓ 37% paroxetină C _{max} ↓ 36% # darunavir ASC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔ sertralină ASC ↓ 49% sertralină C _{min} ↓ 49% sertralină C _{max} ↓ 44% # darunavir ASC ↔ # darunavir C _{min} ↓ 6% # darunavir C _{max} ↔	În cazul în care antidepresivele se administrează concomitent cu Darunavir Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir, abordarea recomandată este scăderea dozei antidepresivului pe baza evaluării clinice a răspunsului antidepresiv. În plus, pacienții tratați cu o doză stabilă din aceste antidepresive și care încep tratamentul cu Darunavir Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir trebuie monitorizați pentru a observa răspunsul antidepresiv.
Amitriptilină Desipramină Imipramină Nortriptilină Trazodonă	Utilizarea Darunavir Sandoz administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir concomitent cu aceste antidepresive poate crește concentrațiile antidepresivului. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A)	În cazul administrării Darunavir Sandoz împreună cu o doză mică de ritonavir concomitent cu aceste antidepresive, se recomandă monitorizare clinică și poate fi necesară ajustarea dozei antidepresivului.
ANTIEMETICE		

Domperidonă	Nestudiată.	Este contraindicată administrarea concomitentă de domperidonă cu darunavir potențat.
ANTIFUNGICE		
Voriconazol	Nestudiată. Ritonavirul poate să scadă concentrațiile plasmatice ale voriconazolului. (inducția enzimelor CYP450)	Voriconazolul nu trebuie să fie administrat concomitent cu Darunavir Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir, cu excepția cazului în care evaluarea raportului risc/beneficiu justifică utilizarea voriconazolului.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Nestudiată. Darunavir Sandoz poate crește concentrațiile plasmatice de antifungice, iar posaconazol, isavuconazol, itraconazol, sau fluconazol 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 a clotrimazolului și Darunavir Sandoz administrată concomitent cu o doză mică de ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice ale darunavirului și/sau clotrimazolului. darunavir ASC _{24h} ↑ 33% (Bazat pe modelul farmacocinetic)	
ANTIGUTOASE		
Colchicină	Nestudiată. Utilizarea concomitentă de colchicină și darunavir administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir poate crește expunerea la colchicină. (inhibarea CYP3A și/sau gp-P)	La pacienții cu funcție renală și hepatică normală se recomandă o scădere a dozei de colchicină sau o întrerupere a tratamentului cu colchicină dacă este necesară administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir. Pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică este contraindicată administrarea concomitentă de colchicină cu Darunavir Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
ANTIMALARICE		

<p>Artemeter/Lumefantrină 80/480 mg, 6 doze la 0, 8, 24, 36, 48, și 60 ore</p>	<p>artemeter ASC ↓ 16% artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18% dihidroartemisinină ASC ↓ 18% dihidroartemisinină C_{min} ↔ dihidroartemisinină C_{max} ↓ 18% lumefantrină ASC ↑ 175% lumefantrină C_{min} ↑ 126% lumefantrină C_{max} ↑ 65% darunavir ASC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13% darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz și artemeter/lumefantrină se poate utiliza fără ajustarea dozelor; totuși, din cauza creșterii expunerii la lumefantrină, administrarea concomitentă trebuie utilizată cu prudență.</p>
<p>ANTIMICOBACTERIENE</p>		
<p>Rifampicină Rifapentină</p>	<p>Nestudiată. Rifapentina și rifampicina sunt inductori puternici ai activității CYP3A și s-a demonstrat că determină o scădere marcată a concentrațiilor altor inhibitori de protează, ceea ce poate avea ca rezultat pierderea răspunsului virologic și o dezvoltare a rezistenței (inducția enzimelor CYP450). În încercările de a depăși expunerea scăzută prin creșterea dozei altor inhibitori deprotează cu ritonavir, în cazul rifampicinei a fost observată creșterea frecvenței de apariție a reacțiilor hepatice.</p>	<p>Administrarea concomitentă de rifapentină și Darunavir Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir nu este recomandată.</p> <p>Administrarea concomitentă de rifampicină și Darunavir Sandoz administrat împreună cu o doză mică de ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).</p>

<p>Rifabutină 150 mg o dată la fiecare două zile</p>	<p>rifabutină ASC^{**} ↑ 55% rifabutină C_{min}^{**} ↑ ND rifabutină C_{max}^{**} ↔ darunavir ASC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** suma părților active ale rifabutinei (medicamentul mamă + metabolitul 25-O-dezacetil)</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_{max} a rămas comparabilă. Lipsește datele de comparație cu o doză de referință de 150 mg administrată 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 administrat împreună cu 100 mg ritonavir a fost utilizat 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 cu Darunavir Sandoz administrat concomitent cu ritonavir. În cazul unor probleme de siguranță, trebuie avute în vedere o creștere ulterioară a intervalului dintre administrarea dozelor de rifabutină și/sau monitorizarea concentrațiilor plasmatice de rifabutină. Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind tratamentul adecvat al tuberculozei la pacienții infectați cu HIV. 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. 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>ANTINEOPLAZICE</p>		

Dasatinib Nilotinib Vinblastină Vincristină	Nestudiată. Se așteaptă ca Darunavir Sandoz să crească concentrațiile plasmatiche ale acestor antineoplazice. (inhibarea CYP3A)	Concentrațiile plasmatiche ale acestor medicamente pot crește în cazul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir ceea ce conduce la un potențial de creștere a evenimentelor adverse asociate de obicei cu aceste medicamente. Se recomandă prudență la asocierea unuia dintre acești agenți neoplazici și Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir.
Everolimus, Irinotecan		Nu este recomandată utilizarea concomitentă de everolimus sau irinotecan și Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir.
ANTIPSIHOTICE/NEUROLEPTICE		
Quetiapină	Nestudiată. Darunavir Sandoz este de așteptat să crească concentrațiile plasmatiche ale acestor antipsihotice. (inhibarea CYP3A)	Administrarea concomitentă Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir și quetiapină este contraindicată deoarece poate crește toxicitatea quetiapinei. Concentrațiile plasmatiche crescute de quetiapină pot duce la comă. (vezi pct. 4.3)
Perfenazină Risperidonă Tioridazină	Nestudiată. Se așteaptă ca Darunavir Sandoz să crească concentrațiile plasmatiche ale acestor antipsihotice. (inhibarea CYP3A, CYP2D6 și/sau gp-P)	În cazul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir, poate fi necesară o reducere a dozei acestor medicamente.
Lurasidonă Pimozidă Sertindol		Este contraindicată administrarea Darunavir Sandoz cu o doză mică de ritonavir concomitent cu lurasidonă, pimozidă sau sertindol (vezi pct. 4.3).
β-BLOCANTE		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Nestudiată. Se așteaptă ca Darunavir Sandoz potențat să crească concentrațiile plasmatiche ale acestor β-blocante. (inhibarea CYP2D6)	Este recomandată monitorizarea clinică atunci când Darunavir Sandoz se administrează concomitent cu β-blocante. Trebuie avută în vedere reducerea dozei β-blocantului.
BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU		

Amlodipină Diltiazem Felodipină Nicardipină Nifedipină Verapamil	Nestudiată. Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice ale blocantelor canalului de calciu. (inhibarea CYP3A și/sau CYP2D6)	Monitorizarea clinică a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse este recomandată când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir.
CORTICOSTEROIZI		
Corticosteroizii metabolizați în principal de către CYP3A (care includ betametazonă, budesonid, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon)	Fluticazonă: Într-un studiu clinic, în care au fost administrate concomitent capsule de 100 mg ritonavir de două ori pe zi cu 50 μg propionat de fluticazonă intranasal (de 4 ori pe zi) timp de 7 zile la subiecți sănătoși, concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă au crescut semnificativ, în vreme ce valorile cortizolului endogen au scăzut cu aproximativ 86% (Î 90% , 82-89%). Efecte mai mari pot fi anticipate la administrarea inhalatorie a fluticazonei. La pacienții în tratament cu ritonavir și fluticazonă, intranasal sau inhalator, au fost raportate efecte sistemice ale corticosteroizilor, care includ sindrom Cushing și supresia adrenală. În prezent, nu se cunosc efectele unei expuneri sistemice crescute la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice de ritonavir. Alți corticosteroizi: interacțiune nestudiată. Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot crește atunci când sunt administrate concomitent cu Darunavir Sandoz administrat cu doza mici de ritonavir, avînd ca efect concentrații serice scăzute de cortizol.	Darunavir Sandoz administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir și corticosteroizi (toate căile de administrare), care sunt metabolizați de CYP3A, poate crește riscul de apariție a efectelor sistemice de tip corticosteroid, ce includ sindrom Cushing și supresia adrenală. Nu este recomandată administrarea concomitentă de corticosteroizi metabolizați de CYP3A, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru pacient depășește riscul de reacții adverse, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru efectele sistemice de tip corticosteroid. Trebuie luați în considerare corticosteroizi alternativi care sunt mai puțin dependenți de metabolizarea CYP3A, de exemplu beclometazona, în special pentru utilizarea pe termen lung.
Dexametazonă cu administrare sistemică	Nestudiată. Dexametazona poate scădea concentrațiile plasmatice ale darunavirului. (inducția CYP3A)	Dexametazona administrată sistemic trebuie utilizată cu prudență concomitent cu Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir.
ANTAGONIȘTII RECEPTORILOR ENDOTELINEI		

Bosentan	Nestudiată. Utilizarea concomitentă de bosentan și darunavir administrat cu o doză mică de ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice ale bosentanului. Este de așteptat ca bosentanul să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavirului și/sau potențatorului său farmacologic. (inhibarea CYP3A)	Trebuie monitorizată tolerabilitatea pacienților la bosentan când se administrează concomitent cu Darunavir Sandoz și o doză mică de ritonavir.
MEDICAMENTE ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ ÎN HEPATITA CU VIRUS C		
Inhibitori de protează NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir Sandoz administrat cu doze mici de ritonavir poate crește expunerea la grazoprevir. (inhibarea CYP3A și OATP1B)	Administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz cu doze mici de ritonavir 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.
PRODUSE PE BAZĂ DE PLANTE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nestudiată. Este de așteptat ca sunătoarea să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir și ritonavir. (inducția CYP450)	Darunavir Sandoz cu o doză mică de ritonavir nu trebuie utilizat concomitent cu preparate pe bază de plante care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>), (vezi pct. 4.3). Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, se întrerupe administrarea acesteia și, dacă este posibil, se verifică valorile viremiei. Expunerea la darunavir (și, de asemenea, expunerea la ritonavir) poate crește la întreruperea administrării sunătoarei. Efectul inductor enzimatic poate persista cel puțin 2 săptămâni după încetarea tratamentului cu sunătoare.
INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI		

Lovastatină Simvastatină	Nestudiată. Este de așteptat ca lovastatina și simvastatina să aibă concentrații plasmatice semnificativ crescute când sunt administrate concomitent cu darunavir administrat cu o doză mică de ritonavir. (inhibarea CYP3A)	Concentrațiile plasmatice crescute de lovastatină sau simvastatină pot cauza miopatie, inclusiv rabdomioliză. Prin urmare, utilizarea concomitentă de Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir cu lovastatină și simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Atorvastatină 10 mg o dată pe zi	atorvastatină ASC ↑ 3-4 ori atorvastatină C _{min} ↑ ≈5.5-10 ori # darunavir/ritonavir	Când se intenționează administrarea concomitentă de atorvastatină cu Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir, se recomandă inițierea tratamentului cu o doză de 10 mg atorvastatină o dată pe zi. Creșterea treptată a dozei de atorvastatină poate fi ajustată după răspunsul clinic.
Pravastatină 40 mg doză unică	pravastatină ASC ↑ 81%¶ pravastatină C _{min} ND pravastatină C _{max} ↑ 63% ¶ la un subgrup limitat de subiecți a fost observată o creștere a expunerii de până la 5 ori.	Când se intenționează administrarea concomitentă de pravastatină și Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir, se recomandă inițierea tratamentului cu cea mai mică doză posibilă de pravastatină și creșterea treptată a acesteia până la efectul clinic dorit, concomitent cu monitorizarea pentru siguranță.
Rosuvastatină 10 mg o dată pe zi	rosuvastatină ASC ↑ 48% rosuvastatină C _{max} ↑ 144% pe baza datelor publicate pentru darunavir/ritonavir	Când se intenționează administrarea concomitentă de rosuvastatină și Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir, 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.
ALTE MEDICAMENTE CARE MODIFICĂ PROFILUL LIPIDIC		
Lomitapidă	Pe baza considerațiilor teoretice Darunavir Sandoz potențat este de așteptat să crească expunerea lomitapidei în administrare concomitentă. (inhibarea CYP3A)	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)
ANTAGONIȘTII RECEPTORILOR H2		

Ranitidină 150 mg de două ori pe zi	#darunavir ASC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir poate fi administrat concomitent cu antagoniști ai receptorilor H2 fără ajustări ale dozei.
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Nestudiată. Expunerea la aceste imunosupresoare va fi crescută când acestea sunt administrate concomitent cu Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir. (inhibarea CYP3A)	În cazul administrării concomitente, este necesară monitorizarea terapeutică a imunosupresorului. Nu este recomandată utilizarea concomitentă de everolimus și Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir.
BETA-AGONIȘTI INHALATORI		
Salmeterol	Nestudiată. Utilizarea sistemică concomitentă de salmeterol și darunavir administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice ale salmeterolului.	Nu este recomandată utilizarea concomitentă de salmeterol și Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir. Administrarea concomitentă cu salmeterol poate determina creșterea riscului de evenimente adverse cardiovasculare, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală.
ANALGEZICE PE BAZĂ DE NARCOTICE / TRATAMENTUL DEPENDENȚEI DE OPIOIDE		

Metadonă Doza individuală variază între 55 mg și 150 mg o dată pe zi.	R(-) metadonă ASC ↓ 16% R(-) metadonă C _{min} ↓ 15% R(-) metadonă C _{max} ↓ 24%	Nu este necesară o ajustare a dozei de metadonă la începutul administrării concomitente cu Darunavir Sandoz/ritonavir. Totuși, ajustarea dozei de metadonă poate fi necesară când sunt administrate concomitent o perioadă mai lungă de timp, din cauza inducerii metabolizării de către ritonavir. De aceea, se recomandă monitorizarea clinică, deoarece poate fi necesar ca terapia de întreținere să fie ajustată la unii pacienți unii pacienți.
Buprenorfină/naloxonă 8/2 mg–16/4 mg o dată pe zi	buprenorfină ASC ↓ 11% buprenorfină C _{min} ↔ buprenorfină C _{max} ↓ 8% norbuprenorfină ASC ↑ 46% norbuprenorfină C _{min} ↑ 71% norbuprenorfină C _{max} ↑ 36% naloxonă ASC ↔ naloxonă C _{min} ND naloxonă C _{max} ↔	Importanța clinică a creșterii parametrilor farmacocinetici ai norbuprenorfinei nu a fost stabilită. Este posibil ca la administrarea concomitentă cu Darunavir Sandoz/ritonavir să nu fie necesare ajustări ale dozei, 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 plasmatice ale acestor analgezice. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A)	Se recomandă monitorizarea clinică la administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz potențat cu aceste analgezice.
CONTRACEPTIVE CU ESTROGEN		
Drospirenonă Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg o dată pe zi) Noretindronă 35 μg/1 mg o dată pe zi	Nestudiată pentru darunavir/ritonavir etinilestradiol ASC ↓ 44% ^β etinilestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindronă ASC ↓ 14% ^β noretindronă C _{min} ↓ 30% ^β noretindronă C _{max} ↔ ^β ^β cu darunavir/ritonavir	Când Darunavir Sandoz se administrează concomitent cu medicamente care conțin drospirenonă, se recomandă monitorizarea clinică datorită unei posibile hiperkaliemii. Măsurile contraceptive alternative sau suplimentare sunt recomandate când contraceptivele cu estrogeni sunt administrate concomitent cu Darunavir Sandoz și o doză mică de ritonavir. Pacientele care folosesc estrogeni ca terapie de substituție hormonală trebuie monitorizate clinic pentru semne de insuficiență estrogenică.
OPIOZI ANTAGONISTI		

Naloxegol	Nestudiată.	Este contraindicată administrarea concomitentă de darunavir potențat și naloxegol
-----------	-------------	---

INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI, TIPUL 5 (PDE-5)

<p>Pentru tratamentul disfuncției erectile Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>Într-un studiu de interacțiune #, a fost observată o expunere sistemică comparabilă la sildenafil în cazul administrării unice de 100 mg sildenafil și administrării unice de 25 mg sildenafil administrate concomitent cu Darunavir Sandoz și o doză mică de ritonavir.</p>	<p>Este contraindicată administrarea concomitentă de avanafil și Darunavir Sandoz și o doză mică de ritonavir (vezi pct. 4.3). Utilizarea concomitentă a altor inhibitori de PDE-5, pentru tratamentul disfuncției erectile cu Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir trebuie efectuată cu prudență. Dacă este indicată utilizarea Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir 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>Nestudiată. Utilizarea concomitentă de sildenafil sau tadalafil, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare și darunavir administrat cu o doză mică de ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice ale sildenafilului sau tadalafilului. (inhibarea CYP3A)</p>	<p>Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare nu a fost stabilită o doză sigură și eficace de sildenafil utilizat concomitent cu Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir. 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 administrat cu o doză mică de ritonavir și sildenafil administrat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3). Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, nu este recomandată administrarea concomitentă de tadalafil cu Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir.</p>
<p>INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI</p>		
<p>Omeprazol 20 mg o dată pe zi</p>	<p># darunavir ASC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir poate fi administrat concomitent cu inhibitorii pompei de protoni fără ajustări ale dozei.</p>
<p>SEDATIVE/HIPNOTICE</p>		

<p>Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam</p>	<p>Nestudiată. Sedativele/hipnoticele sunt metabolizate în proporție mare prin intermediul CYP3A Administrarea concomitentă cu Darunavir Sandoz/ritonavir poate determina o creștere mare a concentrației acestor medicamente.</p>	<p>Este recomandată monitorizare clinică în cazul administrării Darunavir Sandoz potențat concomitent cu aceste sedative/hipnotice și trebuie avută în vedere scăderea dozei acestor sedative/hipnotice.</p>
<p>Midazolam (parenteral)</p>	<p>În cazul în care midazolam administrat parenteral este administrat concomitent cu Darunavir Sandoz 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>Dacă midazolam este administrat parenteral concomitent cu Darunavir Sandoz administrat cu o doză mică de ritonavir, această administrare trebuie efectuată într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau unitate similară, care asigură monitorizare clinică atentă și abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare o ajustare a dozei de midazolam, în special dacă este administrată mai mult de o doză de midazolam.</p>
<p>Zolpidem Midazolam (oral)</p>		<p>Este contraindicată administrarea concomitentă de Darunavir Sandoz administrat cu doze mici de ritonavir și cu triazolam sau midazolam administrat pe cale orală (vezi pct. 4.3).</p>
<p>TRATAMENTUL EJACULĂRII PREMATURE</p>		

Dapoxetină	Nestudiată.	Administrarea concomitentă de darunavir potențat cu dapoxetină este contraindicată.
MEDICAMENTE UROLOGICE		
Fesoterodină, solifenacin	Nestudiată.	Utilizați cu prudență. Se recomandă monitorizare suplimentară pentru reacțiile adverse ale fesoterodinei sau solifenacinului. Poate fi necesară reducerea dozei de fesoterodină sau solifenacin.

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

† Eficacitatea și siguranța utilizării Darunavir Sandoz cu 100 mg ritonavir sau orice alte HIV PI (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 300 mg fumarat de tenofovir disoproxil 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 femei gravide și, prin urmare, pentru reducerea riscului de transmisie verticală a infecției HIV la nou-născut, trebuie luate în considerare atât datele obținute la animale cât și experiența clinică la femeile gravide.

La gravide nu s-au efectuat studii 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.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă darunavir este excretat în laptele uman. Studiile la șobolani au demonstrat că darunavir este excretat în lapte, iar la concentrații mari (1000 mg/kg / zi) are acțiune toxică asupra puilor.

Din cauza potențialului de reacții adverse la copiii alăptați, femeile trebuie instruite să nu alăpteze, dacă li se administrează tratament cu Darunavir Sandoz.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Fertilitatea

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

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

Administrarea de Darunavir Sandoz în asociere cu ritonavir nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, la unii pacienți s-au raportat amețeli în cursul tratamentului cu scheme terapeutice care conțin darunavir administrat împreună 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/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 rapoartări 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 administrării 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.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate pe clase de sisteme, aparate și organe (CSAO) și pe categorii de frecvență. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ 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 aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
<i>Infecții și infestări</i>	
Mai puțin frecvente	herpes simplex
<i>Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic</i>	
Mai puțin frecvente	trombocitopenie, neutropenie, anemie, leucopenie
Rare	creștere a numărului eozinofilelor
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	sindromul de reconstrucție inflamatorie imună, hipersensibilitate (la medicament)
<i>Tulburări endocrine</i>	
Mai puțin frecvente	hipotiroidism, creștere a 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 plasmatice a lipoproteinelor cu densitate mare, creștere a apetitului, polidipsie, creștere a concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei serice
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente	insomnie
Mai puțin frecvente	depresie, dezorientare, anxietate, tulburări ale somnului vise anormale, coșmaruri, scăderea libidoului
Rare	stare confuzională, modificări ale dispoziției, neliniște
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente	cefalee, neuropatie periferică, amețeli
Mai puțin frecvente	letargie, parestezie, hipoestezie, disgeuzie, 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	vărsături, greață, durere abdominală, creșterea concentrației plasmatice a amilazei, dispepsie, distensie abdominală, flatulență
Mai puțin frecvente	pancreatită, gastrită, boală de reflux gastroesofagian, stomatită aftoasă, retroperistaltică gastro-esofagiană fără emeză, xerostomie, disconfort abdominal, constipație, creștere a valorilor concentrației plasmatice a lipazei, eructații, disestezie bucală
Rare	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 bilirubinei plasmatică, creștere a fosfatazei alcaline plasmatică, creștere a concentrației plasmatică a gama glutamil transferazei
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente	erupții cutanate tranzitorii (include erupții cutanate maculare, maculopapuloase, papuloase, eritematoase și pruriginoase), prurit
Mai puțin frecvente	angioedem, erupție cutanată tranzitorie generalizată, dermatită alergică, urticarie, eczemă, eritem, hiperhidroză, transpirații nocturne, alopecie, acnee, xerodermie, 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, artralгии, dureri ale extremităților, 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, creșterea concentrației sanguine a creatininei, proteinurie, bilirubinurie, disurie, nicturie, polakiurie
Rare	scădere a clearance-ului renal al creatininei
Rare	nefropatie indusă de cristale [§]
<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

[§] reacție adversă observată ulterior punerii pe piață. Conform ghidului privind Rezumatul caracteristicilor produsului (Revizuirea nr. 2, septembrie 2009), frecvența acestei reacții adverse după punerea pe piață a fost stabilită aplicând „Regula de 3”.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Erupția cutanată tranzitorie

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

În timpul programului de dezvoltare clinică a raltegravir în tratamentul pacienților tratați anterior, erupția cutanată tranzitorie, indiferent de cauză, s-a observat mai frecvent în cazul 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 medicamentele a apărut cu o frecvență similară. Frecvențele erupției cutanate tranzitorii ajustate în funcție de expunere (din toate cauzele) au fost de 10,9, 4,2, și respectiv 3,8 per 100 pacient-ani (PA); 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 tratamentului (vezi pct. 4.4).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate avea loc creșterea greutatei corporale, concentrațiilor plasmatică 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 plasmatică 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 (TARC), 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).

Sângerare la pacienții cu hemofilie

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

Copii și adolescenți

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

- 80 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani și cântărind cel puțin 20 kg, infectați cu virusul HIV-1 și tratați anterior cu TAR, care au fost tratați cu darunavir comprimate împreună cu 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 doză mică de ritonavir, administrat o dată pe zi, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.1).

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

Alte grupe speciale de pacienți

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

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 hepatită 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

La om, experiența unui supradozaj acut cu darunavir asociat 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 darunavir este legat într-o proporție mare de proteinele plasmatiche, dializa este puțin probabil să fie benefică în îndepărtarea semnificativă a substanței active.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Activitatea antivirală *in vitro*

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

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

Rezistența

Selecția *in vitro* a virusului rezistent la darunavir din tipul HIV-1 sălbatic a fost îndelungată (> 3 ani). Virusurile selectate au fost incapabile să crească în prezența concentrațiilor de darunavir de peste 400 nM.

Virusurile selectate în aceste condiții și demonstrând sensibilitate scăzută la darunavir (interval: 23–50 de ori) au cuprins 2 până la 4 substituții de aminoacizi în gena proteazei. Sensibilitatea scăzută la darunavir a virusurilor emergente în experimentul de selecție nu a putut fi explicată prin apariția acestor mutații în domeniul proteazei.

Datele din studiul clinic la pacienții tratați anterior cu TAR (studiul *TITAN* și analiza cumulată a studiilor *POWER* 1, 2 și 3 și *DUET* 1 și 2) au demonstrat că răspunsul virologic la darunavir 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 fost asociată cu răspuns virologic în scădere. S-au identificat limite inferioare de 10 și maxime de 40, ca praguri de sensibilitate clinică. Izolatele virale cu nivel inițial FM ≤ 10 sunt sensibile; izolate virale cu FM > de 10 până la 40 au sensibilitate scăzută; izolatele virale cu FM > 40 sunt rezistente (vezi Rezultate clinice).

Virusurile izolate de la pacienții tratați cu darunavir/ritonavir 600 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 netratați cu 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/ ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi N=343	darunavir/ ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi N=294	darunavir/ ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi N=296	darunavir/ ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi N=298
Numărul total al eșecurilor virologice ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Pacienți cu rebound	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Subiecți fără antecedente de supresie	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Numărul pacienților cu eșec virologic și genotipare pereche inițiere/final, mutații în curs de apariție ^b la final, n/N				
Mutații IP principale (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

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

b listele IAS-SUA

Rezistență încrucișată

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

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

Rezultate clinice

Adulți

Pentru rezultatele studiilor clinice la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu TAR, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru darunavir comprimate 400 mg și 800 mg sau suspensie orală 100 mg/ml.

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

Evidența eficacității darunavir administrată concomitent cu ritonavir (600 mg/100 mg de două ori pe zi) la pacienții tratați anterior cu TAR are la bază analiza la 96 săptămâni a studiului clinic de fază III

TITAN la pacienții cărora li s-a administrat anterior TAR, dar netratați anterior cu lopinavir, analiza la 48 de săptămâni a studiului de fază III **ODIN** la pacienții la care s-a administrat anterior TAR fără DRV-MAR și analiza la 96 de săptămâni a datelor din studiile clinice de fază Iib **POWER 1** și **2** la pacienții la care s-a administrat anterior TAR cu valori mari ale rezistenței la IP.

TITAN este un studiu clinic de fază III randomizat, deschis și controlat, care compară darunavir administrată concomitent cu ritonavir (600/100 mg de două ori pe zi) față de lopinavir/ritonavir (400/100 mg de două ori pe zi), la pacienți adulți tratați anterior cu TAR, infectați cu HIV-1, dar netratați anterior cu lopinavir. Amândouă brațele au utilizat un regim terapeutic optimizat (ROB), ce a constat din cel puțin 2 antiretrovirale (INRT cu sau fără NNRTI).

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

TITAN			
Rezultate	darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi + ROB N=298	Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg de două ori pe zi + ROB N=297	Diferența de tratament (ÎÎ 95% al diferenței)
ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18.1) ^b
Modificarea numărului intermediar de celule CD4+ față de momentul inițial (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

a Considerații după algoritmul TLOVR

b Pe baza unei aproximări normale a diferenței în răspunsul %

c NC=F

La 48 săptămâni, non-inferioritatea în răspunsul virologic la tratamentul cu darunavir/ritonavir, definită ca procentul pacienților cu valoarea plasmatică a ARN HIV-1 < 400 și < 50 copii/ml, a fost demonstrată (la limita aleasă de non-inferioritate de 12%) atât pentru populațiile cuprinse în brațul IDT, cât și în brațul PP. Aceste rezultate au fost confirmate cu datele la 96 săptămâni de tratament în studiul **TITAN**, 60,4% din pacienții din brațul darunavir/ritonavir având ARN HIV-1 < 50 copii/ml la săptămâna 96, în comparație cu 55,2% în brațul lopinavir/ritonavir [diferența: 5,2%, ÎÎ 95% (-2,8; 13,1)].

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

ODIN			
Rezultate	darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg o dată pe zi + ROB N=294	darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi + ROB N=296	Diferența de tratament (ÎÎ 95% al diferenței)

ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^a Cu valoarea inițială ARN HIV-1 (copii/ml) < 100,000 ≥ 100,000	72,1% (212) 77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	70,9% (210) 73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	1,2% (-6,1; 8.5) ^b 4,4% (-3,0; 11.9) -15,7% (-39,2; 7.7)
Cu valoarea inițială a numărului de celule CD4+ (x 106/l) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Cu subtipul HIV-1 Tip B Tip AE Tip C Altele ^c	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Modificarea numărului mediu de celule CD4+ față de valoarea inițială (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

a Considerații după algoritmul TLOVR

b Pe baza unei aproximări normale a diferenței în răspunsul %

c Subtipurile A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF și CRF06_CPX

d Diferența în medie

e 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 odată pe zi este non-inferior (la o margine predefinită de non-inferioritate de 12%) comparativ cu darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi atât în populația IT, cât și în populația IDT și PP.

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

POWER 1 și **POWER 2** sunt studii clinice randomizate, controlate, care compară administrarea darunavir concomitent cu ritonavir (600 mg/100 mg de două ori pe zi) cu un grup de control la care s-a administrat o schemă terapeutică cu IP aleasă de către investigator la pacienții infectați cu HIV-1 au prezentat eșec terapeutic la mai mult de 1 schemă de tratament care conținea IP. A fost utilizat în ambele studii un ROB constând din cel puțin 2 INRT, cu sau fără enfuvirtidă (ENF).

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

Date extrapolate POWER 1 și POWER 2						
Rezultate	Săptămâna 48			Săptămâna 96		
	darunavir/ ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi n=131	Control n=124	Diferența de tratament	darunavir/ ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi n=131	Control n=124	Diferența de tratament

HIV NRA < 50 copii/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Modificare față de momentul inițial în numărul celulelor CD4+ (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

a Considerații după algoritmul TLOVR

b Ultima observație efectuată anterior atribuirii

c Intervale de încredere 95%

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

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

Genotipul sau fenotipul inițial și rezultatul virologic

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

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

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

a Numărul de mutații din lista de mutații asociate cu un răspuns diminuat la darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L sau M, T74P, L76V, 184V sau L89V)

b factor de multiplicare al CE₅₀

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

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

Pacienți copii și adolescenți

Pentru a vedea rezultatele provenite din studii clinice efectuate la copii și adolescenți netratați anterior cu TAR cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru

Darunavir Sandoz comprimate 400 mg și 800 mg sau darunavir suspensie orală 100 mg/ml.

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

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

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

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

a Considerații după algoritmul TLOVR

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

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

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 6 ani tratați anterior cu TAR

În cadrul studiului clinic deschis, de fază II, **ARIEL** la 21 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani și cântărind între 10 kg și < 20 kg, infectați cu virusul HIV-1 și tratați anterior cu TAR au fost evaluate farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea DARUNAVIR/ritonavir administrat de două ori pe zi în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

Subiecții au primit un regim terapeutic de două doze pe zi calculate în funcție de greutatea corporală: subiecții cântărind între 10 kg și < 15 kg au primit darunavir/ritonavir 25/3 mg de două ori pe zi, iar subiecții cântărind între 15 kg și < 20 kg au primit darunavir/ritonavir 375/50 mg de două ori pe zi. La săptămâna 48, răspunsul virologic, definit ca procentul de pacienți cu încărcare virală plasmatică confirmată ARN HIV-1 < 50 copii/ml, a fost evaluat la 16 pacienți copii și adolescenți cu greutatea între 15 kg și < 20 kg și la 5 pacienți copii și adolescenți cu greutatea între 10 kg < 15 kg și care au primit darunavir/ritonavir în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi punctul 4.2 pentru recomandări de doză în funcție de greutatea corporală).

ARIEL		
Rezultate la 48 de săptămâni	darunavir/ritonavir	
	10 kg și < 15 kg N=5	15 kg și < 20 kg N=16
HIV-1 NRA < 50 copii/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Modificări procentuale față de momentul inițial în numărul celulelor CD4 ⁺ ^b	4	4

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

a Considerații după algoritmul TLOVR

b NC=F

La copiii cu greutatea sub 15 kg, datele de eficacitate sunt limitate, prin urmare nu se pot face recomandări legate de doze.

Sarcina și postpartum

Un studiu clinic, desfășurat la 36 de femei gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, și postpartum (18 în fiecare braț), a evaluat administrarea darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg de două ori pe zi sau 800 mg/100 mg o dată pe zi), în asociere cu o schemă terapeutică de bază. Răspunsul virusologic a fost păstrat de-a lungul perioadei de studiu în ambele brațe. La niciunul dintre cele 31 femei gravide care au fost sub tratament antiretroviral, nu s-a identificat transmiterea virusului de la mamă la făt 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 ritonavir, au fost evaluate la voluntari adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV-1. Expunerea la darunavir a fost mai mare la pacienții infectați cu HIV-1 decât la subiecții sănătoși. Expunerea crescută la darunavir la pacienții infectați cu HIV-1 în comparație cu subiecții sănătoși poate fi explicată prin concentrațiile mai mari de glicoproteină α 1-acidă (GAA) la pacienții infectați cu HIV-1, având ca rezultat o legare în proporție mai mare a darunavirului de GAA plasmatice și, prin aceasta concentrații plasmatice mai mari.

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

Absorbție

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

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

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

Distribuție

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

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

Metabolizare

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

Eliminare

După o doză de 400 mg/100 mg de darunavir marcat cu ¹⁴C cu ritonavir, aproximativ 79,5% și 13,9% din doza administrată de darunavir marcat cu ¹⁴C poate fi regăsită în materiile fecale, respectiv urină. Darunavir nemodificat a reprezentat aproximativ 41,2% și 7,7% din doza administrată eliminată 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 condus la o expunere a 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 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 care asociază rezistența la darunavir (DRV-MAR)* și care au concentrații plasmatică de ARN HIV-1 < 100 000 copii/ml și număr de celule CD4+ ≥ 100 celule x 10⁶/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 expunerile 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 nu fuseseră tratați anterior cu TAR sau care au urmat tratament anterior, fără DRV-MAR* și care au concentrații plasmatică de ARN HIV-1 < 100,000 copii/ml și număr de celule CD4 ≥ 100 celule x 10⁶/l (vezi pct. 4.2).

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

Vârșnici

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

Sex

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

Insuficiență renală

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

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

Insuficiență hepatică

Darunavir este metabolizat în principal și eliminat de către ficat. Într-un studiu cu doze repetate cu darunavir asociat cu 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 cu 100% (Clasa B în clasificarea Child-Pugh). Semnificația clinică a acestei creșteri nu este cunoscută, prin urmare Darunavir Sandoz trebuie utilizat cu prudență. 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 regim antiretroviral a fost, în general, mai mică în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum. Cu toate acestea, pentru nivelul de darunavir nelegat (adică activ) parametri farmacocinetici au fost mai puțin reduși în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum, datorită unei creșteri în fracțiunea nelegată de darunavir în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum.

Rezultatele farmacocinetice 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.			
Farmacocinetica darunavir total (± DS mediană)	Al doilea trimestru de sarcină (n=12)^a	Al treilea trimestru de sarcină (n=12)	Postpartum (6-12 săptămâni) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
ASC _{12 ore} , ngxora/ml	39370 ± 9567	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C _{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^an=11 pentru ASC_{12 ore}

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
--

Farmacocinetica darunavir total (\pm DS mediană)	Al doilea trimestru de sarcină (n=17)	Al treilea trimestru de sarcină (n=15)	Postpartum (6-12 săptămâni) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4964 \pm 1505	5132 \pm 1198	7310 \pm 1704
ASC _{12 ore}	62289 \pm 16234	61112 \pm 13790	92116 \pm 29241
C _{min} , ng/ml	1248 \pm 542	1075 \pm 594	1473 \pm 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_{max}, ASC_{12 ore} și C_{min} au fost cu 28%, 26% și respectiv cu 26% mai mici, comparativ cu postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valoarea darunavir total C_{max}, ASC_{12 ore} și C_{min} au fost cu 18%, 16% mai mici și mai mari de 2%, respectiv, în raport cu 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_{max}, ASC_{24 ore} și C_{min} au fost mai mici cu 33%, 31% și respectiv cu 30% mai mici, în raport cu postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valoarea darunavir total C_{max}, și ASC_{24 ore} C_{min} au fost cu 29%, 32% și respectiv 50% mai mici, în raport cu postpartum.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Au fost observate modificări la nivelul ficatului (hipertrofia hepatocitelor, vacuolizare, creștere a valorilor enzimelor hepatice) și tiroidei (hipertrofie foliculară). La șobolan, asocierea darunavir cu ritonavir a determinat o creștere minoră a efectului asupra parametrilor hematiilor, ficatului și tiroidei și incidență crescută a fibrozei insulare în pancreas (numai la șobolani masculi), în comparație cu monoterapia cudarunavir. La câine, nu s-au identificat niciun 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 nicio acțiune teratogenă a darunavirului administrat în monoterapie la șobolani și iepuri, nici la șoareci când au fost tratați cu asocierea darunavir cu ritonavir. Valorile expunerii au fost mai mici decât acelea realizate cu doza clinică recomandată la oameni. Într-o evaluare pre- și postnatală a dezvoltării la șobolani, darunavir administrat sau nu cu ritonavir, a determinat reducerea tranzitorie a creșterii ponderale a descendenților înainte de 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 șobolani 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.

Datorită incertitudinilor privind rata de dezvoltare a barierei hematoencefalice umane și a enzimelor hepatice, Darunavir Sandoz împreună cu o doză mică de ritonavir nu trebuie utilizat 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 a fost 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:

600 mg comprimate flmate

Alcool polivinilic (E1203)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (3350) (E1521)

Talc (E553b)

Galben amurg FCF (E110)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Pentru blister: 18 luni

Pentru flacon: 30 luni

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 6 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pentru blister: A se păstra la temperaturi sub 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 Aluminu / PVC-PE-PVDC și cutii cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din Aluminu / PVC-PE-PVDC

Mărimi de ambalaj:

600 mg comprimate filmate

Cutii cu flacoane cu 60, 120 (2x60), 180 (3x60), 240 (4x60) comprimate filmate

Cutii cu blistere perforate cu 10, 30, 60, 90, 120 comprimate filmate

Cutii cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate cu 60x1 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Calea Floreasca, nr. 169A

Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,

București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14779/2022/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iulie 2017

Reînnoire autorizație : noiembrie 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2024