English

11411

Darunavir and Ritonavir Tablets
400 mg/50 mg
2079401

POM	Schedule: S2	NS2	PP

Prescription only medicine-List I

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
Each Film coated tablets contains 433.640 mg of Darunavir Ethanolate equivalent to 400 mg of Darunavir and Ritonavir USP 50 mg.

For the full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM
Film Coated Tablets

Yellow, capsule shaped, bevel edged, biconvex film coated tablets debossed with 'H' on one side and 'D8' on the other side.

4. Clinical Particulars

4.1 Therapeutic Indications
Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg is indicated in combination with other antiretroviral medicines for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents weighing at least 40 kg who:

- have not previously been treated with a protease inhibitor ('protease inhibitor-naïve patients', see section 4.2) or
- have previously been treated with a protease inhibitor ('protease inhibitor-experienced') but do not harbour darunavir resistance associated mutations (see below) and who have plasma HIV-1 RNA < 100 000 copies/mL and CD4+ cell count ≥ 100 × 106 cells/L (see sections 4.4 and 5.1).

Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg is used for protease inhibitor-experienced patients when HIV-1 genotype testing is available. Darunavir resistance associated mutations include: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V.

See section 4.4 for advice on darunavir/ritonavir treatment in protease inhibitor-experienced patients when genotype testing is not available.

Consideration should be given to official guidelines for treatment of HIV-1 infection (e.g. those of the WHO).

4.2 Posology and Method of Administration
Therapy should be initiated by a health care provider experienced in the management of HIV infection.

Posology

Patients weighing at least 40 kg
In PI-naïve patients and in PI-experienced patients without darunavir resistance associated mutations and who have plasma HIV-1 RNA < 100 000 copies/mL and CD4+ cell count ≥ 100 × 10^6 cells/L (see section 4.1), the recommended dose of Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg is:

2 tablets taken once daily with food at around the same time each day.

Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg is not suitable for treating all other ART-experienced patients or if HIV -1 genotype testing is not available.

Missed doses
If a dose of Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg is missed within 12 hours of the time it is usually taken, patients should be instructed to take the dose of Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg with food as soon as possible. If more than 12 hours have passed after the time it is usually taken, the missed dose should not be taken and the patient should resume the usual dosing schedule.

If a patient vomits within 4 hours of taking Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg , the patient should take another dose with food as soon as possible. If the patient vomits more than 4 hours after taking the medicine, the patient does not need to take another dose.

Special populations

Elderly
Limited information is available in this population, and therefore, Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg should be used with caution in this age group (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment
Darunavir is metabolised by the hepatic system. No dose adjustment is recommended in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment; however, Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg should be used with caution in these patients. No pharmacokinetic data are available in patients with severe hepatic impairment. Severe hepatic impairment could result in an increase of darunavir exposure and a worsening of side effects. Therefore, Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg must not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is required for Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg in patients with renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population
Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg is not suitable for children weighing less than 40 kg. Other formulations of darunavir/ritonavir may be required.

Darunavir/ritonavir should not be used in children below 3 years of age or weighing less than 15 kg (see section 5.3)

Pregnancy and postpartum
No dose adjustment is required for darunavir/ritonavir during pregnancy and postpartum. (see sections 4.6 and 5.2).

Method of administration
Patients should be instructed to take darunavir/ritonavir within 30 minutes after a meal. The type of food does not affect the exposure to darunavir (see section 5.2).

4.3 Contraindications
Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment.

Concomitant treatment with medicines listed below because they can decrease plasma concentrations of darunavir and ritonavir, which could lead to loss of therapeutic effect and development of resistance (see sections 4.4 and 4.5). The following should not be used with Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg :
- lopinavir/ritonavir.
- the strong CYP3A inducers rifampicin and herbal preparations containing St John's wort (*Hypericum perforatum*).

Darunavir boosted with ritonavir inhibits the elimination of active substances that are highly dependent on CYP3A for clearance. Therefore, concomitant treatment with medicines for which elevated plasma concentrations are associated with serious or life-threatening side effects is contraindicated (see also section 4.5). These active substances include:
- alfuzosin
- amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, ivabradine, propafenone, quinidine, ranolazine
- astemizole, terfenadine
- avanafil, sildenafil when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension, vardenafil
- cisapride
- clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam and triazolam
- clozapine, lurasidone, pimozide, quetiapine, sertindole
- colchicine when used in patients with renal or hepatic impairment
- dabigatran, ticagrelor
- dapoxetine
- domperidone
- ergot derivatives (e.g. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
- fusidic acid
- halofantrine, lumefantrine
- lomitapide, lovastatin and simvastatin
- naloxegol
- neratinib, venetoclax
- pethidine, piroxicam, propoxyphene

4.4 Special warnings and precautions for use

Protease inhibitor-experienced patients
When genotypic testing is not feasible in protease inhibitor-experienced patients, darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg twice daily is recommended. Other formulations should be used; Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg is not suitable.

Transmission
While effective viral suppression with antiretroviral therapy has substantially reduces the risk of sexual transmission, a residual risk may remain. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with relevant guidelines.

Regular assessment of virological response is advised. In the setting of lack or loss of virological response, resistance testing should be performed.

Antiretroviral therapy-experienced patients – once daily dosing
Darunavir/ritonavir at a dose of 800 mg/100 mg once daily in ART-experienced patients should not be used in patients with one or more darunavir resistance associated mutations (DRV-RAMs) or HIV-1 RNA ≥ 100 000 copies/mL or CD4+ cell count < 100 × 106/L cells (see section 4.2). Only combinations with optimised background regimen with two or more nucleotide (or nucleoside) reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) have been studied in this population. Data are limited in patients with HIV-1 clades other than B (see section 5.1).

Elderly
As information is limited on the use of darunavir/ritonavir in patients aged 65 years and over, Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg should be used with care in elderly patients, reflecting the greater frequency of decreased hepatic function and of concomitant disease or other therapy (see sections 4.2 and 5.2).

Severe skin reactions
Severe skin reactions, which may be accompanied with fever and elevated transaminases, have been reported. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) and Stevens-Johnson syndrome has been reported rarely (< 0.1%), and during post-marketing experience toxic epidermal necrolysis and acute generalised exanthematous pustulosis have been reported. Symptoms can include severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, hepatitis and eosinophilia (see also section 4.8). Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg must be discontinued immediately if signs or symptoms of severe skin reactions develop.

Rash occurred more commonly in treatment-experienced patients receiving regimens containing darunavir/ritonavir + raltegravir compared to patients receiving darunavir /ritonavir without raltegravir or raltegravir without darunavir (see section 4.8).

Darunavir contains a sulphonamide moiety. Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg should be used with caution in patients with sulphonamide allergy.

Hepatotoxicity
Drug-induced hepatitis (e.g. acute hepatitis, cytolytic hepatitis) has been reported in 0.5% of patients receiving combination antiretroviral therapy with darunavir /ritonavir. Patients with liver dysfunction, including chronic active hepatitis B or C, have an increased risk for liver function abnormalities including severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer to the relevant product information for these medicines.

Appropriate laboratory testing should be conducted before starting therapy with darunavir/ritonavir and patients should be monitored during treatment. Increased AST/ALT monitoring should be considered in patients with underlying chronic hepatitis, cirrhosis, or in patients who have pre-treatment elevations of transaminases, especially during the first several months of darunavir/ritonavir treatment. If there is evidence of new or worsening liver dysfunction (including clinically significant elevation of liver enzymes and symptoms such as fatigue, anorexia, nausea, jaundice, dark urine, liver tenderness, hepatomegaly) in patients using darunavir/ritonavir, interruption or discontinuation of treatment should be considered promptly.

Hepatic impairment
The safety and efficacy of darunavir have not been established in patients with severe liver disorders and Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg is therefore contraindicated in patients with severe hepatic impairment. Due to an increase in the unbound darunavir plasma concentrations, this medicine should be used with caution in patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 4.2, 4.3 and 5.2).

Renal impairment
No special precautions or dose adjustments for Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg are required in patients with renal impairment. As darunavir and ritonavir are highly bound to plasma proteins, it is unlikely that they will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis. Therefore, no special precautions or dose adjustments are required in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with haemophilia
There have been reports of increased bleeding, including spontaneous skin haematomas and haemarthrosis in patients with haemophilia type A and B treated with protease inhibitors. In some patients additional factor VIII was given. In more than half of the reported cases, protease inhibitors treatment was continued or reintroduced if treatment had been discontinued. A causal relationship has been suggested but the mechanism of action has not been elucidated. Patients with haemophilia should, therefore, be made aware of the possibility of increased bleeding.

Weight, blood lipids and glucose
Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and lifestyle. For lipids, there is some evidence of a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring blood lipids and glucose consult established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Osteonecrosis
Cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV disease or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. The aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, high body mass index). Patients should be advised to seek medical advice if they have joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Opportunistic infections
Patients receiving darunavir or any other antiretroviral therapy may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore, patients should remain under close clinical observation by health care providers experienced in the treatment of these associated HIV diseases.

Immune reconstitution inflammatory syndrome
When starting combination antiretroviral therapy (CART) in patients with severe immune deficiency, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravate symptoms. Typically, such reactions occur within the first weeks or months of starting CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised or focal mycobacterial infections and pneumonia caused by *Pneumocystis jirovecii* (formerly known as *Pneumocystis carinii*). Any inflammatory symptoms should be evaluated and treated when necessary. Also, reactivation of herpes simplex and herpes zoster has occurred in clinical studies with darunavir/ ritonavir.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) have also been reported in the setting of immune reactivation; however, the time to onset is more variable and these events can occur many months after starting treatment (see section 4.8).

Interactions with medicines
Efavirenz in combination with Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg once daily may result in sub-optimal trough concentration of darunavir. If efavirenz is to be used, darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg twice daily is recommended in HIV protease inhibitor-experienced patients (see section 4.2).

Life-threatening and fatal drug interactions have been reported in patients treated with colchicine and strong inhibitors of CYP3A and P-glycoprotein (P-gp; see sections 4.3 and 4.5).

Darunavir binds predominantly to α1-acid glycoprotein. This protein binding is concentration-dependent indicative for saturation of binding. Therefore, there is a potential for protein displacement of medicines that are highly bound to 1-acid glycoprotein (see section 4.5).

4.5 Interactions
Interaction studies have only been performed in adults.

Darunavir and ritonavir are inhibitors of CYP3A, CYP2D6 and P-gp. Co-administration of darunavir/ritonavir with medicines primarily metabolised by CYP3A or CYP2D6 or transported by P-gp may increase systemic exposure to such medicines, which could increase or prolong their therapeutic effect and adverse reactions.

Coadministration of darunavir/ritonavir with drugs that have active metabolite(s) formed by CYP3A4 may result in reduced plasma concentrations of these active metabolite(s), potentially leading to loss of their therapeutic effect (see the Interaction table below).

Darunavir binds predominantly to α1-acid glycoprotein. This protein binding is concentration-dependent indicative for saturation of binding. Therefore, there is a potential for protein displacement of medicines that are highly bound to α1-acid glycoprotein.

Life-threatening and fatal drug interactions have been reported in patients treated with colchicine and strong inhibitors of CYP3A and P-glycoprotein (P-gp). Darunavir with low-dose ritonavir must not be combined with medicines that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which increased systemic exposure is associated with serious or life-threatening events (narrow therapeutic index) (see section 4.3).

A clinical study using a cocktail of medicines that are metabolised by cytochromes CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 demonstrated an increase in CYP2C9 and CYP2C19 activity and inhibition of CYP2D6 activity in the presence of darunavir/ritonavir, which may be attributed to the presence of low-dose ritonavir. Co- administration of darunavir/ritonavir with medicines which are primarily metabolised by CYP2D6 (such as flecainide, propafenone and metoprolol) may result in increased plasma concentrations of these medicines, which could increase or prolong their therapeutic effect and adverse reactions. Co-administration of darunavir/ritonavir and medicines primarily metabolised by CYP2C9 (such as warfarin) and CYP2C19 (such as methadone) may decrease systemic exposure to such medicines, which could decrease or shorten their therapeutic effect.

Although the effect on CYP2C8 has only been studied *in vitro*, co-administration of darunavir/ritonavir and medicines primarily metabolised by CYP2C8 (such as paclitaxel, rosiglitazone and repaglinide) may decrease systemic exposure to such medicines, which could decrease or shorten their therapeutic effect.

Ritonavir inhibits the transporter P-glycoproteins, OATP1B1 and OATP1B3, and co-administration with substrates of these transporters can increase plasma concentrations of these compounds (e.g. dabigatran etexilate, digoxin, statins and bosentan; see the table below).

Medicines that affect darunavir/ritonavir exposure
Darunavir and ritonavir are metabolised by CYP3A. Medicines that induce CYP3A activity are expected to increase the clearance of darunavir and ritonavir, resulting in lower plasma concentrations of these compounds, leading to loss of therapeutic effect and possible development of resistance (see sections 4.3). CYP3A inducers that are contraindicated include rifampicin, St John's wort and lopinavir.

Co-administration of darunavir/ritonavir with other medicines that inhibit CYP3A may decrease the clearance of darunavir and ritonavir, which may increase plasma concentrations of darunavir and ritonavir. Strong CYP3A inhibitors should be co-administered only if clinically vital and precautions taken to ensure effective levels of darunavir; these interactions are described in the table below (e.g. indinavir, systemic azoles like ketoconazole and clotrimazole).

Interaction table
Interactions between darunavir/ritonavir and antiretroviral and non-antiretroviral medicinal products are listed in the table below. The direction of the arrow for each pharmacokinetic parameter is based on the 90% confidence interval of the geometric mean ratio being within (↔), below (↓) or above (↑) the 80-125% range.

Several interaction studies (indicated by # in the table below) used doses of darunavir that are lower than recommended or a different dosing regimen (see section 4.2 Posology). The effects on co-administered medicines may thus be underestimated, and clinical monitoring of safety may be indicated.

The below list of examples of drug-drug interactions is not comprehensive and therefore the product information for each drug that is co-administered with Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg should be consulted for information on the route of metabolism, interaction pathways, potential risks, and specific actions to take with regard to co-administration.

Table : 1 Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg Interactions

Medicines	Interaction	Recommendations on co-administration
HIV ANTIRETROVIRALS		
Integrase strand transfer inhibitors		
Dolutegravir	Darunavir ↔ Dolutegravir AUC ↓ Cmax ↓	Darunavir/ritonavir co-administered with dolutegravir can be used without dose adjustment.
Raltegravir	Some clinical studies suggest raltegravir may modestly decrease darunavir plasma concentrations.	The effect of raltegravir on darunavir plasma concentrations does not appear clinically relevant. Darunavir/ritonavir and raltegravir can be used without dose adjustments.
Nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)		
Didanosine	Darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ didanosine AUC ↓ Cmax ↓	Darunavir/ritonavir and didanosine can be used without dose adjustments. Didanosine is to be taken on an empty stomach, thus it should be taken 1 hour before or 2 hours after darunavir/ritonavir given with food.
Tenofovir disoproxil	Darunvir AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ tenofovir AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ (↑tenofovir from effect on MDR-1 transport in the renal tubules)	Monitoring of renal function may be indicated when darunavir/ritonavir is given in combination with tenofovir, particularly in patients with underlying systemic or renal disease, or in patients taking nephrotoxic agents.
Emtricitabine/ tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	The recommended dose of emtricitabine/tenofovir alafenamide is 200 mg/10 mg once daily when used with darunavir/ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Not studied. Based on the elimination pathways of zidovudine, emtricitabine, stavudine and lamivudine, that are primarily renally excreted, and of abacavir for which metabolism is not mediated by CYP450, no interactions are expected for these medicines and darunavir/ritonavir.	Darunavir/ritonavir can be used with these NRTIs without dose adjustment.
Non-nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)		
Efavirenz	#Darunavir AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ efavirenz AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ (↑ efavirenz from CYP3A inhibition) (↓ darunavir from CYP3A induction)	Clinical monitoring for central nervous system toxicity associated with increased exposure to efavirenz may be indicated when darunavir/ritonavir is given in combination with efavirenz. Efavirenz in combination with darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg once daily may result in sub-optimal darunavir Cmin. If efavirenz is to be used, then darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg twice- daily regimen should be used (see section 4.4).
Etravirine	Darunavir AUC ↑ Cmin ↔ Cmax ↔ etravirine AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓	Darunavir/ritonavir and etravirine 200 mg twice daily can be used without dose adjustments.
Nevirapine	#Darunavir: concentrations were consistent with historical data nevirapine AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ (↑ nevirapine from CYP3A inhibition)	Darunavir/ritonavir and nevirapine can be used without dose adjustments.
Rilpivirine	Darunavir AUC ↔ Cmin ↓ Cmax ↔ rilpivirine AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑	Darunavir/ritonavir and rilpivirine can be used without dose adjustments.
HIV Protease inhibitors (PIs) - without additional low-dose ritonavir†		
Atazanavir	#Darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ atazanavir AUC ↔ Cmin ↑ Cmax ↓	Darunavir/ritonavir and atazanavir can be used without dose adjustments.
Indinavir	#Darunavir AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ indinavir AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↔	When used in combination with darunavir/ritonavir, the dose of indinavir may to be reduced from 800 mg twice daily to 600 mg twice daily to manage side effects.
Saquinavir	#Darunavir AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ saquinavir AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓	It is not recommended to combine darunavir/ritonavir with saquinavir.
HIV Protease inhibitor (PI) – with co-administration of low dose ritonavir†		
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg twice daily	Darunavir AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ lopinavir AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↓	Due to a decrease in the exposure of darunavir by 40%, appropriate doses of the combination have not been established. Hence, concomitant use of darunavir/ritonavir and the combination product lopinavir/ritonavir is contraindicated (see section 4.3).
CCR5 ANTAGONIST		
Maraviroc	Darunavir, ritonavir concentrations were consistent with historical data maraviroc AUC ↑ Cmax ↑	Maraviroc dose should be 150 mg twice daily when co-administered with darunavir/ritonavir
α1-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST		
Alfuzosin	Darunavir/ritonavir is expected to increase alfuzosin plasma concentrations (CYP3A inhibition).	Co-administration of darunavir/ritonavir and alfuzosin is contraindicated (see section 4.3).
ANTIANGINA/ANTIARRHYTHMICS		
Disopyramie Flecainide Lidocain(systemic)Mexiletine Propafenone Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Not studied. Darunavir/ritonavir is expected to increase plasma concentrations of these medicines. (CYP3A and CYP2D6 inhibition)	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring, if available, is recommended for these medicines when co-administered with darunavir/ritonavir. Darunavir/ritonavir co-administration with amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, or ranolazine is contraindicated (see section 4.3).
Digoxin	Digoxin AUC ↑ Cmax ↑ (↑ digoxin from probable inhibition of P-gp)	Because digoxin has a narrow therapeutic index, it is recommended that the lowest possible dose of digoxin should initially be prescribed for patients taking darunavir/ritonavir. The digoxin dose should be carefully titrated to obtain the desired clinical effect while assessing the overall clinical state of the subject.
ANTIBIOTICS		
Clarithromycin	#Darunavir AUC ↓ Cmin ↑ Cmax ↓ clarithromycin AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ (↑ clarithromycin from CYP3A inhibition and possible P-gp inhibition)	Caution should be exercised when clarithromycin is combined with darunavir/ritonavir. For patients with renal impairment the product information of clarithromycin should be consulted for the recommended dose.
Rifamycins		
Rifampicin Rifapentine	Not studied. Rifapentine and rifampicin are strong CYP3A inducers and decrease concentrations of other protease inhibitors, which can result in virological failure and resistance development (CYP450 enzyme induction). During attempts to overcome the decreased exposure by increasing the dose of other protease inhibitors with low dose ritonavir, a high frequency of liver reactions was seen with rifampicin.	The combination of rifampicin and darunavir/ritonavir is contraindicated (see section 4.3). The combination of rifapentine and darunavir/ritonavir is not recommended.
Rifabutin	Darunavir AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ rifabutin AUC ↑ Cmax ↔ (Rifabutin is an inducer and substrate of CYP3A.)	A dosage reduction of rifabutin by 75% of the usual dose of 300 mg/day (to 150 mg once every other day) and increased monitoring for rifabutin-related adverse events is warranted in patients receiving darunavir/ritonavir. In case of side effects, a further increase of the dosing interval for rifabutin and monitoring of rifabutin levels should be considered. Based on the safety profile of darunavir/ritonavir, the increase in darunavir exposure in the presence of rifabutin does not warrant a dose adjustment for darunavir/ritonavir.
ANTICOAGULANTS/ PLATELET AGGREGATION INHIBITORS		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Not studied. Co-administration of darunavir/ritonavir with these anticoagulants may increase concentrations of the anticoagulant, and increase bleeding risk. (CYP3A and P-gp inhibition)	The use of darunavir/ritonavir and these anticoagulants is not recommended.
Dabigatran Ticagrelor Clopidogrel	Not studied. Co-administration with darunavir/ritonavir may substantially increase exposure to dabigatran or ticagrelor. Not studied. Co-administration of clopidogrel with darunavir/ritonavir is expected to decrease plasma concentration of clopidogrel active metabolite, which may reduce the antiplatelet activity of clopidogrel.	Concomitant administration of darunavir/ritonavir with dabigatran or ticagrelor is contraindicated (see section 4.3). Co-administration of clopidogrel with darunavir/ritonavir is not recommended. Use of antiplatelets not affected by CYP inhibition or induction (e.g. prasugrel) is recommended.
Warfarin	Not studied. Warfarin concentrations may be affected when co- administered with darunavir/ritonavir.	It is recommended that the international normalised ratio (INR) be monitored when warfarin is combined with darunavir/ritonavir.
ANTICONVULSANTS		
Phenobarbital Phenytoin	Not studied. Phenobarbital and phenytoin are expected to decrease plasma concentrations of darunavir/ritonavir (induction of CYP450 enzymes)	Darunavir/ritonavir should not be used in combination with these medicines.
Carbamazepine	Darunavir AUC ↔ Cmin ↓ Cmax ↔ carbamazepine AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑	No dose adjustment for darunavir/ritonavir is recommended. If darunavir/ritonavir and carbamazepine need to be co-administered, patients should be monitored for carbamazepine-related adverse events. Carbamazepine concentrations should be monitored if possible and its dose titrated for adequate response. The carbamazepine dose may need to be reduced by 25–50% in the presence of darunavir/ritonavir.
Clonazepam	Not studied. Co-administration of darunavir/ritonavir, with clonazepam may increase concentrations of clonazepam. (CYP3A inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering darunavir/ritonavir and clonazepam.
ANTIDEPRESSANTS		
Paroxetine	#Darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ paroxetine AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓	If antidepressants are co-administered with darunavir/ritonavir, dose titration of the antidepressant based on an assessment of antidepressant response is recommended. Also, patients on a stable dose of antidepressants who start treatment with darunavir/ritonavir should be monitored for antidepressant response.
Sertraline	#Darunavir AUC ↔ Cmin ↓ Cmax ↔ sertraline AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓	
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	Concomitant use of darunavir/ritonavir and these antidepressants may increase concentrations of the antidepressant. (CYP2D6 and CYP3A inhibition) CYP3A inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering darunavir/ritonavir with these antidepressants and dose adjustment of the antidepressant may be needed.
ANTIEMETICS		
Domperidone	Not studied. Domperidone is mainly metabolised by CYP3A4.	Co-administration of domperidone with darunavir/ritonavir is contraindicated because risk of domperidon's cardiac adverse events may be increased.
ANTIFUNGALS		
Voriconazole	Not studied. Ritonavir may decrease plasma concentrations of voriconazole. (induction of CYP450 enzymes)	Voriconazole should not be combined with darunavir/ritonavir unless an assessment of the benefits and risks justifies the use of voriconazole.
Ketoconazole	#Darunavir AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ ketoconazole AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ (CYP3A inhibition)	Caution is warranted and clinical monitoring is recommended. When co- administration is required the daily dose of ketoconazole should not exceed 200 mg.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole	Not studied. Darunavir may increase antifungal plasma concentrations; fluconazole, isavuconazole, itraconazole, or posaconazole may increase darunavir concentrations. (CYP3A inhibition and P-gp inhibition)	Caution is warranted and clinical monitoring is recommended. When co- administration is required the daily dose of itraconazole should not exceed 200 mg.
Clotrimazole	Not studied. Concomitant systemic use of clotrimazole and darunavir/ritonavir may increase plasma concentrations of darunavir and clotrimazole. darunavir AUC24h ↑ (based on population pharmacokinetic model)	Caution is warranted and clinical monitoring is recommended, when co- administration of clotrimazole is required.
ANTIGOUT MEDICINES		
Colchicine	Not studied. Concomitant use of colchicine and darunavir/ritonavir may increase the exposure to colchicine (CYP3A and P-gp inhibition).	Reducing colchicine dosage or interrupting colchicine treatment is recommended in patients with normal renal and hepatic function if treatment with darunavir/ritonavir is required. Patients with renal or hepatic impairment must not be given colchicine with darunavir/ritonavir (see sections 4.3 and 4.4).
ANTIMALARIALS		
Artemether/lumefantrine	Darunavir AUC ↔ Cmin ↓ Cmax ↔ artemether and dihydroartemisinin AUC ↓ Cmin ↔ Cmax ↓ lumefantrine AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑	The combination of darunavir and artemether/lumefantrine is contraindicated, due to the increase in lumefantrine exposure.
Artemisinin	Coadministration may increase comedication exposure. and a dose adjustment may be needed. Monitor clinical effect.	Dose adjustment may be needed. Monitor clinical effect.
Halofantrine	Not studied. Halofantrine is extensively metabolized by CYP3A4. Inhibition of halofantrine metabolism by ritonavir is expected to increase halofantrine exposure could potentially prolong the QT interval.	Concomitant administration of boosted darunavir and halofantrine is contraindicated. Halofantrine has a narrow therapeutic index with an increased risk of QT- prolongation at higher exposures.
Mefloquine	Coadministration may increase comedication exposure.	Caution and close monitoring is recommended.
Proguanil	Coadministration may decrease proguanil exposure.	Coadministration of atovaquone/proguanil should be avoided whenever possible. If judged clinically necessary, consider taking atovaquone/ proguanil with a high fat meal to increase its bioavailability and increase the dosage if required.
Quinine	Coadministration may increase quinine exposure.	In addition, caution is recommended as quinine has a risk of QT prolongation. ECG monitoring is recommended.
ANTINEOPLASTICS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Everolimus Irinotecan	Not studied. Darunavir/ritonavir is expected to increase plasma concentrations of these antineoplastic medicines. (CYP3A inhibition)	Concentrations of these medicines may increase when co-administered with darunavir/ritonavir, potentially resulting in increased adverse events usually associated with these agents. Caution should be exercised when combining these antineoplastic medicines with darunavir/ritonavir Concominant use of everolimus or irinotecan and darunavir/ritonavir is not recommended.
ANTIPSYCHOTICS		
Quetiapine	Not studied. Due to CYP3A inhibition by darunavir/ritonavir, concentrations of the antipsychotics are expected to increase.	Concomitant administration of darunavir/ritonavir and quetiapine is contraindicated as it may increase quetiapine-related toxicity. Increased concentrations of quetiapine may lead to coma (see section 4.3).
Perphenazine Risperidone Thioridazine Lurasidone Pimozide Sertindole	Not studied. Darunavir/ritonavir is expected to increase plasma concentrations of these antipsychotics. (CYP3A, CYP2D6 and P-gp inhibition)	The dose of these antipsychotics may need to be decreased when co-administered with darunavir/ritonavir. Concomitant administration of darunavir/ritonavir and lurasidone, pimozide or sertindole is contraindicated (see section 4.3).
BETA-BLOCKERS		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Not studied. Darunavir/ritonavir is expected to increase plasma concentrations of these beta-blockers. (CYP2D6 inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering darunavir/ritonavir with beta-blockers. A lower dose of the beta-blocker should be considered.
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Not studied. Darunavir/ritonavir are expected to increase the plasma concentrations of calcium channel blockers. (CYP3A and CYP2D6 inhibition)	Monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with darunavir/ritonavir
CORTICOSTEROIDS		
Corticosteroids primarily metabolised by CYP3A (including betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone, dexamethasone (systemic))	Darunavir AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ fluticasone propionate AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ Other corticosteroids: interaction not studied. Plasma concentrations of these medicines may increase when co-administered with darunavir/ritonavir, resulting in reduced serum cortisol concentrations	Concomitant administration of darunavir/ritonavir and corticosteroids metabolised by CYP3A (e.g. fluticasone propionate or other inhaled or nasal corticosteroids) may increase the risk of systemic corticosteroid effects, including Cushing's syndrome and adrenal suppression. Co-administration with CYP3A metabolised corticosteroids is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid effects. Dose reduction of the corticosteroid should be considered with close monitoring of local and systemic effects or a switch to a corticosteroid which is not a substrate for CYP3A (e.g. beclomethasone). Moreover, in case of withdrawal of corticosteroids, progressive dose reduction may have to be prolonged.
ENDOTHELIN RECEPTOR		
Bosentan	Not studied. Concomitant use of bosentan and darunavir/ritonavir may increase plasma concentrations of bosentan. Bosentan is expected to decrease plasma concentrations of darunavir and ritonavir (CYP3A induction).	When administered concomitantly with darunavir/ritonavir, the patient should be monitored for bosentan side effects.
HEPATITIS C VIRUS DIRECT-ACTING ANTIVIRALS		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir/ritonavir may increase the exposure to grazoprevir. (CYP3A and OATP1B inhibition)	Concomitant use of darunavir/ritonavir and elbasvir/grazoprevir is contraindicated (see section 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Darunavir/ritonavir may increase the exposure to glecaprevir and pibrentasvir. (P-gp, BCRP and OATP1B1/3 inhibition)	Co-administration of darunavir/ritonavir with glecaprevir/pibrentasvir is not recommended.
Dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir	Darunavir Cmax ↓ AUC ↓ Cmin ↓ dasabuvir Cmax ↔ AUC ↔ Cmin ↔ ombitasvir Cmax ↔ AUC ↔ Cmin ↔ paritaprevir Cmax ↑ AUC ↑ Cmin ↑	Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg should not be used because the co-administered medicine already contains ritonavir.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Darunavir Cmax ↔ AUC ↔ Cmin ↔ ombitasvir Cmax ↔ AUC ↔ Cmin ↔ paritaprevir Cmax ↑ AUC ↑ Cmin ↑	
Ledipasvir	Darunavir Cmax ↔ AUC ↔ Cmin ↔ ledipasvir Cmax ↑ AUC ↑ Cmin ↑	No dose adjustment is required.
Sofosbuvir	darunavir Cmax ↔ AU C ↔ Cmin ↔ sofosbuvir Cmax ↑ AUC ↑ GS-331007 Cmax ↔ AUC ↔	
Daclatasvir	Darunavir AUC: ↔ Cmax : ↔ Cmin: ↔ daclatasvir AUC ↔ Cmax ↔	No dose adjustment is required.
HERBAL PRODUCTS		
St John's wort (*Hypericum perforatum*)	Not studied. St John's wort is expected to decrease the plasma concentrations of darunavir and ritonavir (CYP450 induction).	Darunavir/ritonavir must not be used concomitantly with products containing St John's wort (see section 4.3). If a patient is already taking St John's wort, stop St John's wort and if possible check viral levels. Darunavir (and ritonavir) exposure may increase on stopping St John's wort. The inducing effect may persist for at least 2 weeks after stopping St John's wort.
HMG CO-A REDUCTASE INHIBITORS		
Lovastatin Simvastatin	Not studied. Lovastatin and simvastatin are expected to markedly increase plasma concentrations when co-administered with darunavir/ritonavir. (CYP3A inhibition)	Increased plasma concentrations of lovastatin or simvastatin may cause myopathy, including rhabdomyolysis. Concomitant use of darunavir/ritonavir, with lovastatin and simvastatin is therefore contraindicated (see section 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑	When administration of atorvastatin and darunavir/ritonavir is desired, it is recommended to start with an atorvastatin dose of 10 mg once daily. A gradual dose increase of atorvastatin may be tailored to the clinical response.
Pravastatin	Pravastatin AUC ↑ Cmax ↑	When administration of pravastatin and darunavir/ritonavir is required, it is recommended to start with the lowest possible dose of pravastatin and titrate up to the desired clinical effect while monitoring for safety.
Rosuvastatin	Rosuvastatin AUC ↑ Cmax ↑	When administration of rosuvastatin and darunavir/ritonavir is required, it is recommended to start with the lowest possible dose of rosuvastatin and titrate up to the desired clinical effect while monitoring for safety.
OTHER LIPID MODIFYING AGENT		
Lomitapide	Darunavir/ritonavir, is expected to increase the exposure of lomitapide when co-administered. (CYP3A inhibition)	Co-administration is contraindicated (see section 4.3)
H2-RECEPTOR		
Ranitidine	#Darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔	Darunavir/ritonavir can be co-administered with ranitidine without dose adjustments.
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Not studied. Exposure to these immunosuppressants will be increased when co-administered with darunavir/ritonavir. (CYP3A inhibition)	Therapeutic drug monitoring of the immunosuppressants must be done when co-administration occurs. Concomitant use of everolimus and darunavir/ritonavir is not recommended.
INHALED BETA AGONISTS		
Salmeterol	Not studied. Concomitant use of salmeterol and darunavir/ritonavir may increase plasma concentrations of salmeterol.	Concomitant use of salmeterol and darunavir/ritonavir is not recommended. The combination may increase the risk of cardiovascular adverse events of salmeterol, including QT prolongation, palpitations and sinus tachycardia.
OPIOID ANALGESICS / TREATMENT OF OPIOID DEPENDENCE		
Alfentanil	Not studied. The metabolism of alfentanil is mediated via CYP3A, and may be inhibited by darunavir/ritonavir	Concomitant use with darunavir/ritonavir may require alfentanil dose to be reduced and monitoring for prolonged or delayed respiratory depression.
Methadone	R(-) methadone AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓	No adjustment of methadone dosage is required when initiating co-administration with darunavir/ritonavir. However, increased methadone dose may be necessary when concomitantly administered for prolonged period due to induction of metabolism by ritonavir. Therefore, clinical monitoring is recommended, as maintenance therapy may need to be adjusted in some patients.
Buprenorphine/naloxone	Buprenorphine AUC ↓ Cmin ↔ Cmax ↓ norbuprenorphine AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ naloxone AUC ↔ Cmax ↔	The clinical relevance of the increase in norbuprenorphine pharmacokinetic parameters has not been established. Dose adjustment for buprenorphine may not be necessary when co-administered with darunavir/ritonavir but careful clinical monitoring for opioid toxicity is recommended.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Darunavir/ritonavir, may increase plasma concentrations of these analgesics. (CYP2D6 and/or CYP3A inhibition)	Clinical monitoring is recommended when co-administering darunavir/ritonavir with these analgesics.
COMBINED HORMONAL		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/20 µg once daily) Ethinylestradiol Norethindrone 35 µg/1 mg once daily	Drospirenone AUC ↑ Cmax ↑ ethinylestradiol AUC ↓ Cmax ↓ ethinylestradiol AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ norethindrone AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↔	When darunavir is co-administered with a drospirenone-containing product, clinical monitoring is recommended due to the potential for hyperkalaemia. Alternative or additional contraceptive measures are recommended when oestrogen-based contraceptives are co-administered with darunavir/ritonavir. Patients using oestrogens as hormone replacement therapy should be clinically monitored for signs of oestrogen deficiency.
OPIOID ANTAGONIST		
Naloxegol	Not studied.	Co-administration of darunavir/ritonavir and naloxegol is contraindicated.
PHOSPHODIESTERASE, TYPE 5 INHIBITORS		
For the treatment of erectile dysfunction Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	↑ PDE-5 inhibitors	The combination of avanafil and darunavir/ritonavir is contraindicated (see section 4.3). Caution is required for concomitant use of other PDE-5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction with darunavir/ritonavir. If concomitant use of darunavir/ritonavir with sildenafil, vardenafil or tadalafil is indicated, sildenafil at a single dose not exceeding 25 mg in 48 hours, vardenafil at a single dose not exceeding 2.5 mg in 72 hours or tadalafil at a single dose not exceeding 10 mg in 72 hours is recommended.
For the treatment of pulmonary arterial hypertension Sildenafil Tadalafil	Not studied. Concomitant use of sildenafil or tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension and darunavir/ritonavir may increase plasma concentrations of sildenafil or tadalafil. (CYP3A inhibition)	A safe and effective dose of sildenafil for treating pulmonary arterial hypertension co-administered with darunavir/ritonavir has not been established. There is an increased potential for sildenafil-associated adverse events (including visual disturbances, hypotension, prolonged erection and syncope). Therefore, co- administration of darunavir/ritonavir and sildenafil used for the treatment of pulmonary arterial hypertension is contraindicated (see section 4.3). Co-administration of tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension with darunavir/ritonavir is not recommended.
PROTON PUMP INHIBITORS		
Omeprazole	#Darunavir AUC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔	Darunavir/ritonavir can be co-administered with proton pump inhibitors without dose adjustments.
SEDATIVES/HYPNOTICS		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam Zoldipem Midazolam	Not studied. Sedatives/hypnotics are extensively metabolised by CYP3A.Co-administration with darunavir/ritonavir may cause a large increase in the concentration of these medicines. Based on data for other CYP3A inhibitors, plasma concentrations of midazolam are expected to be significantly higher when midazolam is given orally with darunavir/ritonavir. If parenteral midazolam is co-administered with darunavir/ritonavir it may cause a large increase in midazolam concentration. Data from concomitant use of parenteral midazolam with other protease inhibitors suggest a possible 3- to 4- fold increase in midazolam plasma levels.	Clinical monitoring is recommended when co-administering darunavir/ritonavir with these sedatives/hypnotics and a lower dose of the sedatives/hypnotics should be considered. Darunavir/ritonavir is contraindicated with triazolam. Darunavir/ritonavir is contraindicated with orally administered midazolam (see section 4.3); whereas caution should be used with co-administration of darunavir/ritonavir and parenteral midazolam. If parenteral midazolam is co-administered with darunavir/ritonavir, it should be in an intensive care unit or similar setting, which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression or prolonged sedation. Dose adjustment for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered.
TREATMENT FOR PREMATURE EJACULATION		
Dapoxetine	Not studied.	Co-administration of darunavir/ritonavir with dapoxetine is contraindicated.
UROLOGICAL DRUGS		
Fesoterodine Solifenacin	Not studied.	Use with caution. Monitor for fesoterodine or solifenacin adverse reactions; dose reduction of fesoterodine or solifenacin may be necessary.

\# Studies used lower than recommended doses of darunavir or with a different dosing regimen (see section 4.2 Posology).
† The efficacy and safety of the use of darunavir with 100 mg ritonavir and any other protease inhibitors (e.g. (fos)amprenavir and tipranavir) have not been established in HIV patients. According to current treatment guidelines, dual therapy with protease inhibitors is generally not recommended.

4.6 Use in special populations (such as pregnant women, lactating women, paediatric patients, geriatric patients, etc.)

Pregnancy
Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg can be used during pregnancy if clinically needed. However, it is important to consider that concomitant medications may further decrease darunavir exposure (see sections 4.5 and 5.2).

Darunavir
There are no adequate and well controlled studies on pregnancy outcome with darunavir in pregnant women. Studies in animals do not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/fetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

Darunavir co-administered with low dose ritonavir should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk.

Ritonavir
A large number of pregnant women (corresponding to 6100 live births) were exposed to ritonavir during pregnancy; of these, 2800 live births were exposed during the first trimester. These data largely refer to exposure of ritonavir used as a booster for protease inhibitors in combination therapy. There was no increase in the rate of birth defects compared to rates in population-based birth defect surveillance systems. Animal data have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Ritonavir interacts with oral contraceptives. Therefore, an alternative, effective and safe method of contraception should be used during treatment.

Breast-feeding
Current recommendations on HIV and breastfeeding (e.g. those from the WHO) should be consulted before advising patients on this matter. Preferred options may vary depending on the local circumstances.

Darunavir
It is not known if darunavir passes into milk. Studies in rats show that darunavir is present in milk and at high doses (1 g/kg/day) resulted in toxicity.

Ritonavir
Ritonavir has been detected in milk. There is no information on the effects of ritonavir on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production.

Fertility
No human data on the effect of darunavir or ritonavir on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of darunavir or ritonavir on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines
Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, dizziness has been reported in some patients and should be borne in mind when considering a patient's ability to drive or operate machinery (see section 4.8).

4.8 Undesirable Effects

Summary of the safety profile
The most frequent adverse reactions with darunavir/ritonavir are diarrhoea, nausea, rash, headache and vomiting. The most frequent serious reactions are acute renal failure, myocardial infarction, immune reconstitution inflammatory syndrome, thrombocytopenia, osteonecrosis, diarrhoea, hepatitis and pyrexia.

List of adverse reactions
Adverse reactions are listed by system organ class (SOC) and frequency. Within each frequency category, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1000) and not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Infections and infestations
uncommon herpes simplex

Blood and lymphatic system disorders
uncommon thrombocytopenia, neutropenia, anaemia, leucopenia rare increased eosinophil count

Immune system disorders
uncommon immune reconstitution inflammatory syndrome, (drug) hypersensitivity

Endocrine disorders
uncommon hypothyroidism, increased blood thyroid-stimulating hormone

Metabolism and nutrition disorders
common diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, hyperlipidaemia
uncommon gout, anorexia, decreased appetite, decreased weight, increased appetite, increased weight, hyperglycaemia, insulin resistance, decreased high density lipoprotein, polydipsia, increased blood lactate dehydrogenase

Psychiatric disorders
common insomnia
uncommon depression, disorientation, anxiety, sleep disturbance, abnormal dreams, nightmare, decreased libido
rare confusional state, altered mood, restlessness

Nervous system disorders
common headache, peripheral neuropathy, dizziness
uncommon lethargy, paraesthesia, hypoaesthesia, dysgeusia, disturbance in attention, memory impairment, somnolence
rare syncope, convulsion, ageusia

Eye disorders
uncommon conjunctival hyperaemia, dry eye rare visual disturbance

Ear and labyrinth disorders
uncommon vertigo

Cardiac disorders
uncommon myocardial infarction, angina pectoris, prolonged QT interval, tachycardia
rare acute myocardial infarction, sinus bradycardia, palpitations

Vascular disorders
uncommon hypertension, flushing

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
uncommon dyspnoea, cough, epistaxis, throat irritation
rare rhinorrhoea

Gastrointestinal disorders
verycommon diarrhoea
common vomiting, nausea, abdominal pain, increased blood amylase, dyspepsia, abdominal distension, flatulence
uncommon pancreatitis, gastritis, gastroesophageal reflux disease, aphthous stomatitis, retching, dry mouth, abdominal discomfort, constipation, increased lipase, eructation, oral dysaesthesia
rare` stomatitis, haematemesis, cheilitis, dry lip, coated tongue

Hepatobiliary disorders
common increased alanine aminotransferase
uncommon hepatitis, cytolytic hepatitis, hepatic steatosis, hepatomegaly, increased transaminase, increased aspartate aminotransferase, increased blood bilirubin, increased blood alkaline phosphatase, increased gamma-glutamyltransferase

Skin and subcutaneous tissue disorders
common rash (including macular, maculopapular, papular, erythematous and pruritic rash), pruritus
uncommon angioedema, generalised rash, allergic dermatitis, urticaria, eczema, erythema, hyperhidrosis, night sweats, alopecia, acne, dry skin, nail pigmentation
rare DRESS, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, dermatitis, seborrhoeic dermatitis, skin lesion, xeroderma not known toxic epidermal necrolysis, acute generalised exanthematous pustulosis

Musculoskeletal and connective tissue disorders
uncommon myalgia, osteonecrosis, muscle spasms, muscular weakness, arthralgia, pain in extremity, osteoporosis, increased blood creatine phosphokinase
rare musculoskeletal stiffness, arthritis, joint stiffness

Renal and urinary disorders
uncommon acute renal failure, renal failure, nephrolithiasis, increased blood creatinine, proteinuria, bilirubinuria, dysuria, nocturia, pollakiuria
rare decreased creatinine renal clearance

Reproductive system and breast disorders
uncommon erectile dysfunction, gynaecomastia

General disorders and administration site conditions
common asthenia, fatigue
uncommon pyrexia, chest pain, peripheral oedema, malaise, feeling hot, irritability, pain rare chills, abnormal feeling, xerosis

Description of selected adverse reactions

Rash
In clinical trials, rash was mostly mild to moderate, often occurring within the first 4 weeks of treatment and resolving with continued dosing. In cases of severe skin reaction see the warning in section 4.4.

During the clinical development programme of raltegravir in treatment-experienced patients, rash, irrespective of causality, was more common with regimens containing darunavir + raltegravir compared to those containing darunavir without raltegravir or raltegravir without darunavir. The rashes in clinical studies were mild to moderate and did not result in discontinuation of therapy (see section 4.4).

Metabolic parameters
Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4).

Musculoskeletal abnormalities
Increased creatine phosphokinase, myalgia, myositis and rarely, rhabdomyolysis have been reported with the use of protease inhibitors, particularly in combination with NRTIs.

Osteonecrosis has been reported, particularly in patients with risk factors, advanced HIV disease or on long- term combination antiretroviral therapy (CART). The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Immune reconstitution inflammatory syndrome
In patients with severe immune deficiency at the time of initiation of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) have also been reported; however, the time to onset is more variable and these events can occur many months after starting treatment (see section 4.4).

Bleeding in haemophiliac patients
There have been reports of increased spontaneous bleeding in patients with haemophilia receiving antiretroviral protease inhibitors (see section 4.4).

Paediatric population
Overall, the safety profile in paediatric patients is similar to that in adults.

Patients co-infected with hepatitis B or hepatitis C virus
Patients with hepatitis B or C receiving darunavir/ritonavir are more likely to have baseline and treatment- emergent hepatic transaminase elevations than those without chronic viral hepatitis (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Health care providers are asked to report any suspected adverse reactions to the marketing authorisation holder, or, if available, via the national reporting system.

4.9 Overdose

Symptoms
Experience of acute overdose with darunavir/ritonavir is limited. Single doses up to 1600 mg of the tablet formulation of darunavir in combination with ritonavir have been administered to healthy volunteers without untoward symptoms.

Management
There is no specific antidote for overdose with darunavir/ritonavir. Treatment of overdose with darunavir/ritonavir consists of general supportive measures including monitoring vital signs and the patient's clinical status.

Since ritonavir is extensively metabolised by the liver and both ritonavir and darunavir are highly protein bound, dialysis is unlikely to be beneficial in removing the active substances.

5. Pharmacological properties
Pharmacotherapeutic group: Antivirals for treatment of HIV infections, combinations.

5.1 Pharmacodynamic properties

Mechanism of action
Darunavir is an inhibitor of the dimerisation and of the catalytic activity of the HIV-1 protease. It selectively inhibits the cleavage of HIV encoded Gag-Pol polyproteins in virus infected cells, thereby preventing the formation of mature infectious virus particles.

Pharmacokinetic enhancement by ritonavir is based on its potent inhibition of CYP3A- mediated metabolism. The degree of enhancement is related to the metabolic pathway of the co-administered protease inhibitor and the impact of the co-administered protease inhibitor on the metabolism of ritonavir. Maximal inhibition of metabolism of darunavir is generally achieved with ritonavir doses of 100 mg daily to 200 mg twice daily.

Antiviral activity in vitro
Darunavir is active against laboratory strains and clinical isolates of HIV-1 and laboratory strains of HIV-2 in acutely infected T-cell lines, human peripheral blood mononuclear cells and human monocytes/macrophages with median EC50 values ranging from 1.2 to 8.5 nM (0.7 to 5.0 ng/ml). Darunavir demonstrates antiviral activity *in vitro* against a broad panel of HIV-1 group M (A, B, C, D, E, F, G) and group O primary isolates with EC50 values ranging from < 0.1 to 4.3 nM.

These EC50 values are well below the 50% cellular toxicity concentration range of 87 to > 100 µM.

Resistance
In clinical trials, virologic response to darunavir/ritonavir was decreased when 3 or more darunavir resistance-associated mutations (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V and L89V) were present at baseline or when these mutations developed during treatment.

Increasing baseline darunavir fold change in EC50 (FC) was associated with decreasing virologic response. A lower and upper clinical cut-off of 10 and 40 were identified. Isolates with baseline FC ≤ 10 are susceptible; isolates with FC > 10 to 40 have decreased susceptibility; isolates with FC > 40 are resistant.

The lowest rates of developing resistant HIV virus are in ART-naïve patients who are treated for the first time with darunavir in combination with other ART.

Cross-resistance
Darunavir FC was less than 10 for 90% of 3309 clinical isolates resistant to amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir and tipranavir, showing that viruses resistant to most PIs remain susceptible to darunavir.

Samples from patients with virologic failure observed in clinical trials, showed a very low rate of cross- resistance with other PIs in treatment-experienced patients and none in treatment-naïve patients.

Clinical efficacy
The evidence of efficacy of darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg once daily is based on the analyses of 192- week data from a randomised, controlled, open-label phase III trial in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected patients comparing darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg once daily with lopinavir/ritonavir

800 mg/200 mg daily (given as a twice-daily or a once-daily regimen). Both arms used a fixed background regimen of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily and emtricitabine 200 mg once daily.

Non-inferiority in virologic response to the darunavir/ritonavir treatment, defined as the percentage of patients with plasma HIV-1 RNA level < 50 copies/mL (lopinavir/ritonavir 78.3% vs. darunavir/ritonavir 83.7%), was demonstrated (at the pre-defined 12% non-inferiority margin) in the 48-week analysis. These results were confirmed by data at 96 weeks of treatment and were sustained up to 192 weeks of treatment.

Another phase III, randomised, open-label trial compared darunavur/ritonavir 800 mg/100 mg once daily with darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg twice daily in 590 ART-experienced HIV-1 infected patients with no darunavir RAMs and a screening HIV-1 RNA > 1000 copies/mL. Both arms used an optimised background regimen of at least 2 NRTIs. After 48 weeks of treatment, virologic response (percentage of patients with plasma HIV-1 RNA level < 50 copies/mL) with darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg once daily was non-inferior (at 12% non-inferiority margin) to darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg twice daily.

Baseline genotype or phenotype and virologic outcome
Baseline genotype and darunavir FC (shift in susceptibility relative to reference) were a predictive factor of virologic outcome.

Paediatric patients
An open-label, Phase II trial evaluated the pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy of darunavir with low-dose ritonavir in 12 ART-naïve HIV-1 infected patients aged 12 to less than 18 years and weighing at least 40 kg. These patients received darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg once daily in combination with other antiretrovirals. Virologic response was defined as a decrease in plasma HIV-1 RNA viral load of at least 1.0 log10 versus baseline. All patients (100%) had a virologic response at week 48. In addition, in 10 (83.3%) patients, viral load was reduced to HIV-1 RNA < 50 copies/mL according to the TLOVR non- virologic failure censored algorithm at week 48.

An open-label, Phase II trial evaluated the pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy of darunavir with low-dose ritonavir in 80 ART-experienced HIV-1 infected patients aged 6 to 17 years and weighing at least 20 kg. These patients received darunavir/ritonavir twice daily in combination with other antiretrovirals. Virologic response was defined as a decrease in plasma HIV-1 RNA viral load of at least 1.0 log10 versus baseline. According to the TLOVR non-virologic failure censored algorithm, 24 (30%) patients experienced virological failure, of which 17 (21.3%) patients were rebounders and 7 (8.8%) patients were non- responders.

Pregnancy and postpartum
Darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg twice daily or 800 mg/100 mg once daily) in combination with a background regimen was evaluated in a clinical trial of 36 pregnant women (18 in each arm) during the second and third trimesters, and postpartum. Virologic response was preserved throughout the study period in both arms. No mother-to-child transmission occurred in the infants born to the 31 women who stayed on the antiretroviral treatment through to delivery. There were no new clinically relevant safety findings compared with the safety profile of darunavir/ritonavir in HIV-1 infected adults (see sections 4.2 and 5.2).

5.2 Pharmacokinetic properties
The absorption characteristics of Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg have been determined after administration of two darunavir/ritonavir 400mg/50mg tablets in healthy volunteers in the fed state as follows:

Pharmacokinetic variable	Mean value* (± standard deviation)	
	Darunavir	**Ritonavir**
Maximum concentration (Cmax)	8872 (± 2250) ng/mL	681 (± 225) ng/mL
Area under the curve (AUC0-∞), a measure of the extent of absorption	94972 (± 34187) ng.h/mL	5523 (± 2387) ng.h/mL
Time to attain maximum concentration (Tmax)#	4.33 (1.67-4.67) h	4.35 (1.33-6.00) h

*arithmetic mean; #median (range)

Pharmacokinetics of Darunavir and Ritonavir

	Darunavir	Ritonavir
General	Exposure to darunavir co-administered with ritonavir was higher in HIV-1 infected patients than in healthy subjects, possibly because of higher concentrations of α1-acid glycoprotein (AAG) in HIV-1 infected patients, resulting in higher darunavir binding to plasma AAG and, therefore, higher plasma concentrations.	
Absorption		
Oral bioavailability	Rapidly absorbed. Single 600 mg dose: approximately 37% In the presence of ritonavir 100 mg twice daily: approximately 82% Overall PK enhancement effect by ritonavir: approximate 14-fold increase in the systemic exposure of darunavir (single dose of 600 mg darunavir + ritonavir 100 mg twice daily) (see section 4.4).	
Food effect	Relative bioavailability of darunavir in the presence of low-dose ritonavir administered without food is lower compared to administration with food.	Food slightly decreases the bioavailability of ritonavir. A single oral dose of ritonavir 100 mg with a moderate-fat meal (857 kcal, 31% calories from fat) or a high-fat meal (907 kcal, 52% calories from fat) was associated with a mean decrease of 20–23% in ritonavir AUC and Cmax.
Distribution		
Volume of distribution (mean ± SD)	After IV administration: 88.1 ± 59.0 L; increased to 131 ± 49.9 L in the presence of ritonavir 100 mg twice-daily.	After single 600-mg dose: approximately 20-40 L
Plasma protein binding in vitro	Approximately 95% (primarily to plasma α1-acid glycoprotein)	Approximately 98–99%, constant over the concentration range of 1–100 µg/mL. Ritonavir binds to both α1-acid glycoprotein and human serum albumin with comparable affinities.
Tissue distribution		Studies in rats showed highest concentrations of ritonavir in the liver, adrenals, pancreas, kidneys and thyroid. Tissue to plasma ratios of approximately 1 in rat lymph nodes suggest that ritonavir distributes into lymphatic tissues. Ritonavir penetrates minimally into the brain.
	Primarily oxidative metabolism according to *in vitro* experiments with human liver microsomes. A 14C-darunavir trial in healthy volunteers showed that a majority of the radioactivity in plasma after a single 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir dose was due to the parent active substance. At least 3 oxidative metabolites of darunavir have been identified in humans; all showed at least 10-fold less activity than the activity of darunavir against wild type HIV.	Primarily oxidative metabolism according to animal studies and *in vitro* studies with human liver microsomes. Four ritonavir metabolites have been identified in man. The isopropylthiazole oxidation metabolite (M-2) is the major metabolite. Low doses of ritonavir have shown profound effects on the pharmacokinetics of other protease inhibitors (and other products metabolised by CYP3A4) and other protease inhibitors may influence the pharmacokinetics of ritonavir (see section 4.5).
Active metabolite(s)	None	M-2 has antiviral activity similar to that of parent compound but its AUC was about 3% of the parent compound's AUC.
Elimination		
Elimination half life	Approximately 15 hours when combined with ritonavir	
Mean systemic clearance (Cl/F)	Darunavir (150 mg): 32.8 L/hour Darunavir + low dose ritonavir: 5.9 L/hour	
% of dose excreted in urine	Following darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg: approximately 13.9%, 7.7% as unchanged drug	Renal clearance of ritonavir is negligible
% of dose excreted in faeces	Following darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg: approximately 79.5%, 41.2% as unchanged drug	86%, part of which is expected to be unabsorbed ritonavir
Drug interactions (in vitro)		
Transporters	P-glycoprotein and anion-transporting polypeptides OATP1A2 and OATP1B1	P-glycoprotein and anion-transporting polypeptides
Metabolising Enzymes	Hepatic CYP system, almost exclusively by isozyme CYP3A4	Hepatic CYP system, primarily by the CYP3A isozyme family and to a lesser extent by the CYP2D6 is of orm

Pharmacokinetics in special populations

Paediatric population
The pharmacokinetics of darunavir in combination with ritonavir taken twice daily in 74 treatment- experienced paediatric patients, aged 6 to 17 years and weighing at least 20 kg, showed that weight-based doses of darunavir/ritonavir resulted in darunavir exposure comparable to that in adults receiving darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg twice daily.

The pharmacokinetics of darunavir in combination with ritonavir taken once daily in 12 ART-naïve paediatric patients, aged 12 to < 18 years and weighing at least 40 kg, showed that darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily results in darunavir exposure that was comparable to that in adults receiving darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg once daily. Therefore, the same once-daily dosage may be used in treatment-experienced adolescents aged 12 to < 18 years and weighing at least 40 kg without darunavir resistance associated mutations and who have plasma HIV-1 RNA < 100 000 copies/mL and CD4+ cell count ≥ 100 × 106 cells/L.

In addition, pharmacokinetic modeling and simulation of darunavir exposures in paediatric patients aged 3 to < 18 years confirmed the darunavir exposures as observed in the clinical studies, and allowed the identification of weight-based darunavir/ritonavir once-daily dosing regimens for paediatric patients weighing at least 15 kg who are either ART-naïve or treatment-experienced without darunavir resistance associated mutations and who have plasma HIV-1 RNA < 100 000 copies/mL and CD4+ cell count ≥ 100 × 106 cells/L.

Elderly
Population pharmacokinetic analysis in HIV-infected patients showed that darunavir pharmacokinetics are not considerably different in the age range (18 to 75 years) evaluated in HIV infected patients (12 patients aged ≥ 65 years).

Ritonavir plasma exposures in patients 50–70 years of age when dosed with ritonavir 100 mg in combination with lopinavir or at higher doses in the absence of other protease inhibitors is similar to that in younger adults.

Gender
Population pharmacokinetic analysis showed a slightly higher darunavir exposure (16.8%) in HIV infected females compared to males. This difference is not clinically relevant.

No clinically significant differences in AUC or Cmax of ritonavir were noted between males and females.

Renal impairment
Results from a mass balance study with 14C-darunavir with ritonavir showed that approximately 7.7% of the administered dose of darunavir is excreted in the urine unchanged.

Although darunavir has not been studied in patients with renal impairment, population pharmacokinetic analysis showed that the pharmacokinetics of darunavir were not significantly affected in HIV infected patients with moderate renal impairment (CrCl between 30-60 ml/min, n=20) (see sections 4.2 and 4.4).

Ritonavir pharmacokinetic parameters have not been studied in patients with renal impairment. However, since the renal clearance of ritonavir is negligible, no changes in the total body clearance are expected in patients with renal impairment.

Hepatic impairment
Darunavir is primarily metabolised and eliminated by the liver. A multiple-dose study with darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg twice daily found that the total plasma concentrations of darunavir in subjects with mild (Child-Pugh Class A, n = 8) and moderate (Child-Pugh Class B, n = 8) hepatic impairment were comparable with those in healthy subjects. However, unbound darunavir concentrations were raised by approximately 55% (Child-Pugh Class A) and 100% (Child-Pugh Class B). The clinical relevance of this increase is unknown; therefore, darunavir should be used with caution. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of darunavir has not been studied (see sections 4.2, 4.3 and 4.4).

After multiple dosing of ritonavir to healthy volunteers (500 mg twice daily) and subjects with mild to moderate hepatic impairment (Child Pugh Class A and B, 400 mg twice daily) exposure to ritonavir after dose normalisation was not significantly different between the two groups.

Pregnancy and postpartum
The exposure to total darunavir and ritonavir after intake of darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg twice daily and darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg once daily as part of an antiretroviral regimen was generally lower during pregnancy compared with postpartum. However, for unbound (i.e. active) darunavir, the pharmacokinetic parameters were less reduced during pregnancy compared to postpartum, due to an increase in the unbound fraction of darunavir during pregnancy compared to postpartum.

Pharmacokinetic results after darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg twice daily as part of an antiretroviral regimen, during the second and trimesters of pregnancy and postpartum

Pharmacokinetics of total darunavir	Second trimester (n = 12)a	Third trimester (n = 12)	Postpartum (6-12 weeks) (n = 12)
Cmax (mean ± SD)	4668 ± 1097 ng/mL	5328 ± 1631 ng/mL	6659 ± 2364 ng/mL
AUC12h (mean ± SD)	39 370 ± 9597 ng·h/mL	45 880 ± 17 360 ng·h/mL	56 890 ± 26 340 ng·h /mL
Cmin (mean ± SD)	1922 ± 825 ng/mL	2661 ± 1269 ng/mL	2851 ± 2216 ng/mL

a n = 11 for AUC12h

Pharmacokinetic results of after darunavir/ritonavir at 800 mg/100 mg once daily as part of an antiretroviral regimen, during the second and thirds trimester of pregnancy and postpartum

Pharmacokinetics of total darunavir	Second trimester (n = 17)	Third trimester (n = 15)	Postpartum (6-12 weeks) (n = 16)
Cmax (mean ± SD)	4964 ± 1505 ng/mL	5132 ± 1198 ng/mL	7310 ± 1704 ng/mL
AUC24h (mean ± SD)	62 289 ± 16 234 ng·h/mL	61 112 ± 13 790 ng·h/mL	92 116 ± 29 241 ng·h/mL
Cmin (mean ± SD)	1248 ± 542 ng/mL	1075 ± 594 ng/mL	1473 ± 1141 ng/mL

In women receiving darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg twice daily during the second trimester of pregnancy, mean intra-individual values for total darunavir Cmax, AUC12h and Cmin were 28%, 26% and 26% lower, respectively, compared with postpartum; during the third trimester of pregnancy, total darunavir Cmax, AUC12h and Cmin values were 18%, 16% lower and 2% higher, respectively, compared with postpartum values.

In women receiving darunavir/ritonavir 800 /100 mg once daily during the second trimester of pregnancy, mean intra-individual values for total darunavir Cmax, AUC24h and Cmin were 33%, 31% and 30% lower, respectively, compared with postpartum; during the third trimester of pregnancy, total darunavir Cmax, AUC24h and Cmin values were 29%, 32% and 50% lower, respectively, compared with postpartum values

5.3 Preclinical safety data

Darunavir
Animal toxicology studies have been conducted at exposures up to clinical exposure levels with darunavir alone, in mice, rats and dogs and in combination with ritonavir in rats and dogs.

In repeated-dose toxicology studies in mice, rats and dogs, there were only limited effects of treatment with darunavir. In rodents the target organs identified were the hematopoietic system, the blood coagulation system, liver and thyroid. A variable but limited decrease in red blood cell (RBC) parameters was observed, together with increases in activated partial thromboplastin time.

Changes were observed in liver (hepatocyte hypertrophy, vacuolation, increased liver enzymes) and thyroid (follicular hypertrophy). In the rat, the combination of darunavir with ritonavir lead to a small increase in effect on RBC parameters, liver and thyroid and increased incidence of islet fibrosis in the pancreas (in male rats only) compared to treatment with darunavir alone. In the dog, no major toxicity findings or target organs were identified up to exposures equivalent to clinical exposure at the recommended dose.

In a study in rats, the number of corpora lutea and implantations were decreased in the presence of maternal toxicity. Otherwise, there were no effects on mating or fertility with darunavir treatment up to 1 000 mg/kg/day and exposure levels below (AUC-0.5 fold) of that in humans at the clinically recommended dose. Up to same dose levels, there was no teratogenicity with darunavir in rats and rabbits when treated alone nor in mice when treated in combination with ritonavir. The exposure levels were lower than those with the recommended dose in humans. In a pre- and postnatal development assessment in rats, darunavir with and without ritonavir caused a transient reduction in body weight gain of the offspring pre-weaning and there was a slight delay in the opening of eyes and ears. Darunavir in combination with ritonavir caused a reduction in the number of pups that exhibited the startle response on day 15 of lactation and reduced pup survival during lactation. These effects may be secondary to pup exposure to the active substance via the milk and/or maternal toxicity. No post-weaning functions were affected with darunavir alone or in combination with ritonavir. In juvenile rats receiving darunavir up to days 23–26, increased mortality was observed with convulsions in some animals. Exposure in plasma, liver and brain was considerably higher than in adult rats after comparable doses in mg/kg between days 5 and 11 of age. After day 23 of life, the exposure was comparable to that in adult rats. The increased exposure was likely at least partly due to immaturity of the drug-metabolising enzymes in juvenile animals. No treatment-related mortalities were noted in juvenile rats dosed at 1000 mg/kg darunavir (single dose) on day 26 of age or at 500 mg/kg (repeated dose) from day 23 to 50 of age, and the exposures and toxicity profile were comparable to those observed in adult rats.

Darunavir was evaluated for carcinogenic potential by oral gavage administration to mice and rats up to 104 weeks. Daily doses of 150, 450 and 1000 mg/kg were administered to mice and doses of 50, 150 and 500 mg/kg were administered to rats. Dose-related increases in the incidences of hepatocellular adenomas and carcinomas were observed in males and females of both species. Thyroid follicular cell adenomas were noted in male rats. Administration of darunavir did not cause a statistically significant increase in the incidence of any other benign or malignant neoplasm in mice or rats. The observed hepatocellular and thyroid tumors in rodents are considered to be of limited relevance to humans. Repeated administration of darunavir to rats caused hepatic microsomal enzyme induction and increased thyroid hormone elimination, which predispose rats, but not humans, to thyroid neoplasms. At the highest tested doses, the systemic exposures (based on AUC) to darunavir were between 0.4- and 0.7-fold (mice) and 0.7- and 1-fold (rats), relative to those observed in humans at the recommended therapeutic doses.

After 2 years' administration of darunavir at exposures at or below the human exposure, kidney changes were observed in mice (nephrosis) and rats (chronic progressive nephropathy). Darunavir was not mutagenic or genotoxic in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including bacterial reverse mutation (Ames), chromosomal aberration in human lymphocytes and *in vivo* micronucleus test in mice.

Ritonavir
Repeated dose toxicity studies in animals identified major target organs as the liver, retina, thyroid gland and kidney. Hepatic changes involved hepatocellular, biliary and phagocytic elements and were accompanied by increases in hepatic enzymes. Hyperplasia of the retinal pigment epithelium (RPE) and retinal degeneration have been seen in all of the rodent studies conducted with ritonavir, but have not been seen in dogs.

Ultrastructural evidence suggests that these retinal changes may be secondary to phospholipidosis. All thyroid changes were reversible upon discontinuation of ritonavir. Renal changes including tubular degeneration, chronic inflammation and proteinurea were noted in rats and are felt to be attributable to species-specific spontaneous disease.

Developmental toxicity observed in rats (embryolethality, decreased fetal body weight and ossification delays and visceral changes, including delayed testicular descent) occurred mainly at a maternally toxic dosage. Developmental toxicity in rabbits (embryolethality, decreased litter size and decreased fetal weights) occurred at a maternally toxic dosage.

Ritonavir was not found to be mutagenic or clastogenic in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including the Ames bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* and *E. coli*, the mouse lymphoma assay, the mouse micronucleus test and chromosomal aberration assays in human lymphocytes.

Long-term carcinogenicity studies of ritonavir in mice and rats revealed tumourigenic potential specific for these species, but are regarded as of no relevance for humans.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of Excipients

Core tablet:
- Silicified microcrystalline cellulose
- Crospovidone
- Colloidal silicon dioxide
- Magnesium stearate
- Copovidone
- Sorbitan monolaurate
- Hypromellose
- Dibasic calcium phosphate anhydrous
- Dibasic calcium phosphate dehydrate
- Sodium stearyl fumarate
- Microcrystalline cellulose
- Corn starch
- Mannitol

Film coat:
- Hypromellose
- Titanium dioxide
- Macrogol/PEG
- Hydroxypropyl cellulose
- Iron oxide yellow
- Talc
- Colloidal anhydrous silica
- Polysorbate

HOW SUPPLIED :
Darunavir and Ritonavir Tablets 400 mg/50 mg are Yellow, capsule shaped, bevel edged, biconvex film coated tablets debossed with 'H' on one side and 'D8' on the other side.

Container Pack:
HDPE Bottle of 30's, 60's and 120's

Storage : Do not store above 30°C, protect from moisture

Category of Distribution: Prescription Preparation (P.P)

Pharmacological classification: 7.13 Antivirals

Zimbabwe Reg. No.: 2022/7.13/6283

Date of publication: March 2022

7. Marketing authorization holder
HETERO LABS LIMITED, INDIA

Manufactured by:
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA.

Dimensions	480 x 960 mm (Book Fold: 40 x 60 mm)
Country	Harmonized
Spec	Bible Paper 40 GSM
Pantone Colours	Black

Note: Position of the pharma code and product name will change as per folding machine feasibility.

11411

11412

11412

1. DÉNOMINATION DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX

Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg

POM	Schedule: S2	NS2	PP

Médicament uniquement sur ordonnance – Liste I

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 433,640 mg d'Éthanolate de Darunavir équivalent à 400 mg de Darunavir et 50 mg de Ritonavir USP.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés jaunes, biconvexes, en forme de capsule, à bords biseautés, portant l'inscription « H » d'un côté et « D8 » de l'autre.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg est indiqué en combinaison avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents pesant au moins 40 kg qui :

- n'ont pas été traités précédemment par un inhibiteur de la protéase (« patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la protéase », voir rubrique 4.2) ou
- ont été précédemment traités par un inhibiteur de la protéase (« déjà reçu un inhibiteur de la protéase ») mais ne sont pas porteurs de mutations associées à la résistance au darunavir (voir ci-dessous) et qui présentent un ARN plasmatique du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un nombre de cellules CD4+ ≥ 100 × 10^6 cellules/L (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg est utilisé chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la protéase lorsque le test du génotype du VIH-1 est disponible. Les mutations associées à la résistance au darunavir comprennent : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V.

Voir la rubrique 4.4 pour obtenir des conseils sur le traitement par darunavir/ritonavir chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la protéase lorsque le test de génotype n'est pas disponible.

Il convient de prendre en considération les lignes directrices officielles pour le traitement de l'infection par le VIH-1 (p.ex., celles de l'OMS).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Patients pesants au moins 40 kg

Chez les patients n'ayant jamais reçu d'IP et chez les patients ayant déjà reçu un IP sans mutation associée à la résistance au darunavir et qui présentent un ARN plasmatique du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un nombre de cellules CD4+ ≥ 100 × 10^6 cellules/L (voir rubrique 4.1), la dose recommandée de Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg est :

2 comprimés pris une fois par jour avec de la nourriture à environ la même heure chaque jour.

Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 500 mg n'est pas adapté au traitement des patients ayant reçu tout autre traitement antirétroviral ou si le test de génotype du VIH-1 n'est pas disponible.

Doses oubliées

Si une dose de Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg est oubliée dans les 12 heures suivant l'heure à laquelle elle est habituellement prise, les patients doivent être avisés de prendre la dose de Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg avec de la nourriture dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées après l'heure à laquelle elle est habituellement prise, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit reprendre le schéma posologique habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures suivant la prise de Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg, il doit prendre la prochaine dose avec de la nourriture dès que possible. Si le patient vomit plus de 4 heures après avoir pris le médicament, il n'a pas besoin de prendre une autre dose.

Populations particulières

Personnes âgées

Les informations disponibles dans cette population sont limitées et, par conséquent, Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients dans cette tranche d'âge (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Le darunavir est métabolisé par le système hépatique. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Classe A de Child-Pugh) ou modérée (Classe B de Child-Pugh) ; cependant, Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. L'insuffisance hépatique grave pourrait entrainer une augmentation de l'exposition au darunavir et une aggravation des effets indésirables. Par conséquent, Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg n'est pas approprié pour les enfants pensant moins de 40 kg. D'autres formulations de darunavir/ritonavir peuvent être nécessaire.

Darunavir/ritonavir ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 3 ans ou chez ceux pesant moins de 15 kg (voir rubrique 5.3)

Grossesse et post-partum

Aucun ajustement de la dose de darunavir/ritonavir n'est nécessaire pendant la grossesse et le post-partum (voir rubriques 4.6 et 5.2).

Mode d'administration

Les patients doivent être avisés de prendre darunavir/ritonavir dans les 30 minutes après un repas. Le type de nourriture n'affecte pas l'exposition au darunavir (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une insuffisance hépatique grave (Classe C de Child-Pugh).

Traitement concomitant avec les médicaments indiqués ci-dessous car ils peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du darunavir et du ritonavir, ce qui pourrait entrainer une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les médicaments suivants ne doivent pas être utilisés avec Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg :

- lopinavir/ritonavir.
- inducteurs puissants du CYP3A, rifampicine et préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Le darunavir boosté par le ritonavir inhibe l'élimination des substances actives dont la clairance dépend fortement du CYP3A. Par conséquent, le traitement concomitant avec des médicaments pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves ou potentiellement mortels est contre-indiqué (voir également rubrique 4.5). Ces substances actives comprennent :

- alfuzosine
- amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, ivabradine, propafénone, quinidine, ranolazine
- astémizole, terfenadine
- avanafil , sildénafil lorsqu'il est administré pour le traitement d'une hypertension artérielle pulmonaire, vardénafil
- cisapride
- clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam et triazolam oraux
- clozapine, lurasidone, pimozide, quetiapine, sertindole
- colchicine, lorsqu'il est utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique
- dabigatran, ticagrélor
- dapoxétine
- dompéridone
- dérivés de l'ergot (p.ex., dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergonovine)
- elbasvir/grazoprévir, ombitasvir/paritaprévir/ritonavir
- acide fusidique
- halofantrine, luméfantrine
- lomitapide, lovastatine et simvastatine
- naloxégol
- nératinib, vénétoclax
- péthidine, piroxicam, propoxyphène

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients ayant déjà reçu des inhibiteurs de la protéase

Lorsque le test génotypique n'est pas réalisable chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la protéase, le darunavir/ritonavir à raison 600 mg/100 mg deux fois par jour est recommandé. D'autres formulations doivent être utilisées ; Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg n'est pas approprié.

Transmission

Bien que la suppression virale efficace avec le traitement antirétroviral ait réduit considérablement le risque de transmission sexuelle, un risque résiduel peut exister. Des précautions doivent être prises pour prévenir la transmission, conformément aux lignes directrices appropriées.

Une évaluation régulière de la réponse virologique est recommandée. En cas d'absence ou de perte de réponse virologique, un test de résistance doit être effectué.

Patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral - administration uniquotidienne

Le darunavir/ritonavir à une dose de 800 mg/100 mg une fois par jour chez les patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une ou plusieurs mutations associées à la résistance au darunavir (DRV-RAM) ou un ARN du VIH-1 ≥ 100 000 copies/ml ou un nombre de cellules CD4+ < 100 × 10^6/L (voir rubrique 4.2). Seules les combinaisons avec un schéma de fond optimisé comprenant deux inhibiteurs nucléotidiques (ou nucléosidiques) de la transcriptase inverse (INTI) ou plus ont été étudiées dans cette population. Les données sont limitées chez les patients présentant des clades du VIH-1 autres que le clade B (voir rubrique 5.1).

Personnes âgées

Étant donné que les informations sur l›utilisation du darunavir/ritonavir chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées, Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, compte tenu de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique et de la présence de maladies ou d›autres traitements concomitants (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves, pouvant s'accompagner de fièvre et d'une élévation des transaminases, ont été rapportées. De rares cas (< 0,1%) de DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) et de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés, et au cours de l'expérience post-commercialisation, une nécrolyse épidermique toxique et une pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été rapportées. Les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, un malaise général, une fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, des cloques, des lésions buccales, une conjonctivite, une hépatite et une éosinophilie (voir également rubrique 4.8). Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg doit être arrêté immédiatement si des signes ou symptômes de réactions cutanées graves se développent.

Les éruptions cutanées se sont produites plus fréquemment chez les patients ayant déjà reçu un traitement et recevant des schémas thérapeutiques contenant du darunavir/ritonavir + raltégravir que chez les patients recevant du darunavir/ritonavir sans raltégravir ou du raltégravir sans darunavir (voir rubrique 4.8).

Le darunavir contient une fraction sulfamide. Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une allergie aux sulfamides.

Hépatotoxicité

Une hépatite d'origine médicamenteuse (p.ex. hépatite aiguë, hépatite cytolytique) a été rapportée chez 0,5% des patients recevant le traitement antirétroviral combiné à base de darunavir / ritonavir. Les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique, y compris une hépatite B ou C chronique active, présentent un risque accru d'anomalies de la fonction hépatique, y compris d'effets indésirables hépatiques graves et potentiellement mortels. En cas d'un traitement antiviral concomitant pour l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Des analyses en laboratoire appropriés doivent être effectuées avant de commencer le traitement par darunavir/ritonavir et ces patients doivent être surveillés pendant le traitement. Une surveillance accrue des taux d'ASAT / d'ALAT doit être envisagée chez les patients présentant une hépatite chronique sous-jacente, une cirrhose, ou chez les patients présentant des élévations des transaminases avant le traitement, en particulier au cours des premiers mois de traitement par darunavir / ritonavir. En cas de preuves d'un nouveau dysfonctionnement hépatique ou d'aggravation d'un dysfonctionnement hépatique (y compris une élévation cliniquement significative des enzymes hépatiques et des symptômes tels que fatigue, anorexie, nausées, jaunisse, urine foncée, sensibilité du foie, hépatomégalie) chez les patients utilisant le darunavir/ritonavir, l'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé rapidement.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du darunavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles hépatiques graves. Par conséquent, Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. En raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques de darunavir non lié, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune précaution particulière et aucun ajustement de la dose de Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg ne sont nécessaires chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que le darunavir et ritonavir sont fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils soient éliminés de façon significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Par conséquent, aucune précaution particulière et aucun ajustement posologique ne sont nécessaires chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients présentant une hémophilie

Il y a eu des rapports d'augmentation de saignements, y compris des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, chez des patients présentant une hémophilie de type A et B traités avec des inhibiteurs de la protéase. Chez certains patients, un facteur VIII supplémentaire a été administré. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par des inhibiteurs de la protéase été poursuivi ou réintroduit si le traitement avait été arrêté. Un lien de causalité a été suggéré mais le mécanisme d'action n'a pas été élucidé. Par conséquent, les patients présentant une hémophilie devraient être informés de la possibilité d'hémorragies accrues.

Effets sur le poids, les lipides sanguins et la glycémie

Le poids et les taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent augmenter pendant le traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Pour les lipides, il existe des preuves d'un effet thérapeutique, tandis que pour le gain de poids, il n'existe aucune preuve solide entre cela et un quelconque traitement. Pour la surveillance des taux de lipides sanguins et de la glycémie, voir les lignes directrices établies en matière de traitement du VIH. Les troubles lipidiques doivent être pris en charge comme cliniquement approprié.

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez les patients présentant un stade avancé de l'infection par le VIH ou lors des expositions à long terme au traitement antirétroviral combiné. L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé). Les patients doivent être avisés de consulter un médecin s'ils éprouvent des douleurs articulaires, des douleurs, une raideur articulaire ou des difficultés du mouvement.

Infections opportunistes

Les patients recevant du darunavir ou tout autre traitement antirétroviral peuvent toujours développer des infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection par le VIH. Par conséquent, les patients doivent rester sous l'étroite observation clinique d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de ces maladies associées au VIH.

Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire

Lors de l'initiation d'un traitement antirétroviral combiné (TARC) chez des patients présentant une déficience immunitaire grave, une réaction inflammatoire à des pathogènes opportunistes résiduels ou asymptomatiques peut se produire et entraîner des conditions cliniques graves ou aggraver les symptômes. Typiquement, de telles réactions se produisent au cours des premières semaines ou des premiers mois suivant l'initiation du TARC. Des exemples pertinents sont la rétinite à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées ou focales et la pneumonie causée par *Pneumocystis jirovecii* (anciennement connue sous le nom de *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et traité lorsque nécessaire. De même, une réactivation de l'herpès simplex et de l'herpès zoster s'est produite au cours d'études cliniques avec le darunavir/ritonavir.

Des troubles auto-immuns (telles que la maladie de Graves et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre d'une réactivation immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.8).

Interactions avec les médicaments

La combinaison d'éfavirenz et de Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg une fois par jour peut entraîner une concentration minimale sous-optimale de darunavir. Si l'éfavirenz doit être utilisé, le darunavir/ritonavir à raison de 600 mg/100 mg deux fois par jour est recommandé chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la protéase du VIH (voir rubrique 4.2).

Des interactions médicamenteuses potentiellement mortelles et fatales ont été rapportées chez des patients traités par colchicine et des inhibiteurs puissants du CYP3A et de la P-glycoprotéine (P-gp ; voir rubriques 4.3 et 4.5).

Le darunavir se lie principalement à l'α1-glycoprotéine acide. Cette liaison aux protéines est dépendante de la concentration, ce qui indique une saturation de la liaison. Par conséquent, il existe un potentiel de déplacement protéique des médicaments qui sont fortement liés à l'α1-glycoprotéine acide (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions

Les études sur les interactions ont uniquement été réalisées chez des adultes.

Le darunavir et le ritonavir sont des inhibiteurs du CYP3A, du CYP2D6 et de la glycoprotéine P. La co-administration de darunavir/ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A ou le CYP2D6 ou transportés par la P-gp peut augmenter l'exposition systémique à ces médicaments, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables.

La co-administration de darunavir/ritonavir avec des médicaments dont le(s) métabolite(s) actif(s) est (sont) formé(s) par le CYP3A4 peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de ce(s) métabolite(s) actif(s), ce qui peut provoquer une perte de leur effet thérapeutique (voir le Tableau d'Interaction ci-dessous).

Le darunavir se lie principalement à l'α1-glycoprotéine acide. Cette liaison aux protéines est dépendante de la concentration, ce qui indique une saturation de la liaison. Par conséquent, il existe un potentiel de déplacement protéique des médicaments qui sont fortement liés à l'α1-glycoprotéine acide.

Des interactions médicamenteuses potentiellement mortelles et fatales ont été rapportées chez des patients traités par colchicine et des inhibiteurs puissants du CYP3A et de la P-glycoprotéine (P-gp). Le darunavir avec le ritonavir à faible dose ne doit pas être combiné à des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels une augmentation de l'exposition systémique est associée à des événements graves ou potentiellement mortels (indice thérapeutique étroit) (voir rubrique 4.3).

Une étude clinique utilisant un cocktail de médicaments métabolisés par les cytochromes CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 a démontré une augmentation de l'activité des CYP2C9 et CYP2C19 et une inhibition de l'activité du CYP2D6 en présence de darunavir/ritonavir, ce qui peut être attribuée à la présence de ritonavir à faible dose. La co-administration de darunavir/ritonavir avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP2D6 (comme le flécaïnide, la propafénone et le métoprolol) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. La co-administration de darunavir/ritonavir et de médicaments principalement métabolisés par le CYP2C9 (comme la warfarine) et le CYP2C19 (comme la méthadone) peut diminuer l'exposition systémique à ces médicaments, ce qui pourrait diminuer ou réduire la durée de leur effet thérapeutique.

Bien que l'effet sur le CYP2C8 n'ait été étudié *in vitro* seulement, la co-administration de darunavir/ritonavir et de médicaments principalement métabolisés par le CYP2C8 (comme le paclitaxel, la rosiglitazone et le répaglinide) peut diminuer l'exposition systémique à ces médicaments, ce qui pourrait diminuer ou réduire la durée de leur effet thérapeutique.

Le ritonavir inhibe les transporteurs des glycoprotéines P, de l'OATP1B1 et l'OATP1B3, et la co-administration avec des substrats de ces transporteurs peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces composés (p.ex., dabigatran étéxilate, digoxine, statines et bosentan ; voir le tableau ci-dessous).

Médicaments qui affectent l'exposition au darunavir/ritonavir

Le darunavir et le ritonavir sont métabolisés par le CYP3A. Il est attendu que les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A augmentent la clairance du darunavir et du ritonavir, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de ces composés, ce qui conduit à une perte de l'effet thérapeutique et au développement éventuel d'une résistance (voir rubrique 4.3). Les inducteurs du CYP3A qui sont contre-indiqués comprennent la rifampicine, le millepertuis et le lopinavir.

La co-administration de darunavir/ritonavir avec d'autres médicaments qui inhibent le CYP3A peut diminuer la clairance du darunavir et du ritonavir, ce qui peut augmenter les concentrations plasmatiques du darunavir et du ritonavir. Les inhibiteurs puissants du CYP3A ne doivent être co-administrés que si cela est cliniquement vital et des précautions doivent être prises pour assurer des concentrations efficaces de darunavir ; ces interactions sont décrites dans le tableau ci-dessous (p.ex., indinavir, azolés systémiques comme le kétoconazole et le clotrimazole).

Tableau d'interaction

Les interactions entre le darunavir/ritonavir et les médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Le sens de la flèche pour chaque paramètre pharmacocinétique est basé sur l'intervalle de confiance à 90% du rapport moyen géométrique étant entre (↔), inférieur (↓) ou supérieur (↑) à la plage de 80 - 125%.

Plusieurs études d'interaction (indiquées par # dans le tableau ci-dessous) ont utilisé des doses de darunavir inférieures à celles recommandées ou un schéma posologique différent (voir rubrique 4.2 Posologie). Les effets sur les médicaments co-administrés peuvent donc être sous-estimés, et une surveillance clinique de la sécurité peut être indiquée.

La liste d'exemples d'interactions médicamenteuses ci-dessous n'est pas exhaustive et, par conséquent, il convient de consulter les informations relatives à chaque médicament co-administré avec Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg pour obtenir des informations sur la voie de métabolisation, les voies d'interaction, les risques potentiels et les mesures spécifiques à prendre en cas de co-administration.

Tableau : 1 Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg Interactions

Médicaments	Interactions	Recommandations sur la co-administration
ANTIRÉTROVIRAUX DU VIH		
Inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase		
Dolutégravir	Darunavir ↔ Dolutégravir ASC ↓ Cmax ↓	La combinaison de darunavir/ritonavir co-administrée avec du dolutégravir peut être utilisée sans ajustement posologique.
Raltégravir	Certaines études cliniques suggèrent que le raltégravir peut diminuer modestement les concentrations plasmatiques du darunavir.	L'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques de darunavir ne semble pas être cliniquement pertinent. La combinaison de darunavir/ritonavir et de dolutégravir peut être utilisée sans ajustement posologique.
Inhibiteurs nucléo(s/t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Didanosine	Darunavir ASC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ didanosine ASC ↔ Cmax ↓	La combinaison de darunavir/ritonavir et de didanosine peut être utilisée sans ajustement posologique. La didanosine devant être prise à jeun, elle doit être prise 1 heure avant ou 2 heures après le darunavir/ritonavir administré avec de la nourriture.
Ténofovir disoproxil	Darunavir ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ ténofovir ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ (↑ ténofovir à partir de l'effet sur le transport MDR-1 dans les tubules rénaux)	Une surveillance de la fonction rénale peut être indiquée lorsque le darunavir/ritonavir est administré en combinaison avec le ténofovir, en particulier chez les patients présentant une maladie systémique ou rénale sous-jacente, ou chez les patients prenant des agents néphrotoxiques.
Emtricitabine / ténofovir alafénamide	Ténofovir alafénamide ↔ Ténofovir ↑	La dose recommandée d'emtricitabine/ténofovir alafénamide est de 200 mg/10 mg une fois par jour en cas d'utilisation avec du darunavir/ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Non étudiée. Sur la base des voies d'élimination de la zidovudine, de l'emtricitabine, de la stavudine et de la lamivudine, qui sont principalement excrétées par voie rénale, et de l'abacavir dont le métabolisme n'est pas médié par le CYP450, aucune interaction n'est attendue entre ces médicaments et le darunavir/ritonavir.	Le darunavir/ritonavir peut être utilisé avec ces INTI sans ajustement posologique.
Inhibiteurs non-nucléo(s/t)idiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Éfavirenz	#Darunavir ASC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ éfavirenz ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ (↑ éfavirenz de l'inhibition du CYP3A) (↓ darunavir de l'induction du CYP3A)	Une surveillance clinique de la toxicité sur le système nerveux central associée à une augmentation de l'exposition à l'éfavirenz peut être indiquée lorsque le darunavir/ritonavir est administré en combinaison avec l'éfavirenz. La combinaison d'éfavirenz et de darunavir/ritonavir à raison de 800 mg / 100 mg une fois par jour peut entraîner une C_{min} sous-optimale de darunavir. En cas d'utilisation d'éfavirenz, un schéma biquotidien de darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg doit être utilisé (voir rubrique 4.4).
Étravirine	Darunavir ASC ↑ Cmin ↔ Cmax ↔ étravirine ASC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓	La combinaison de darunavir/ritonavir et d'étravirine 200 mg deux fois par jour peut être utilisée sans ajustement posologique.
Névirapine	#Darunavir : les concentrations étaient conformes aux données historiques névirapine ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ (↑ névirapine de l'inhibition du CYP3A)	La combinaison de darunavir/ritonavir et de névirapine peut être utilisée sans ajustement posologique.
Rilpivirine	Darunavir ASC ↔ Cmin ↓ Cmax ↔ rilpivirine ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑	La combinaison de darunavir/ritonavir et de rilpivirine peut être utilisée sans ajustement posologique.
Inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH - sans une faible dose supplémentaire de ritonavir†		
Atazanavir	#Darunavir ASC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ atazanavir ASC ↔ Cmin ↑ Cmax ↓	La combinaison de darunavir/ritonavir et d'atazanavir peut être utilisée sans ajustement posologique.
Indinavir	#Darunavir ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ indinavir ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↔	En cas d'utilisation en combinaison avec du darunavir/ritonavir, la dose d'indinavir peut être réduite de 800 mg deux fois par jour à 600 mg deux fois par jour afin de prendre en charge les effets indésirables.
Saquinavir	#Darunavir ASC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ saquinavir ASC ↔ Cmin ↓ Cmax ↓	La combinaison de darunavir/ritonavir et de saquinavir n'est pas recommandée.
Inhibiteur de la protéase (IP) du VIH - avec la co-administration de ritonavir à faible dose†		
Lopinavir/ritonavir 400 mg / 100 mg deux fois par jour	Darunavir ASC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ lopinavir ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↓	En raison d'une diminution de l'exposition du darunavir de 40%, les doses appropriées de la combinaison n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation concomitante de darunavir/ritonavir et du produit combiné lopinavir/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTAGONISTE DU CCR5		
Maraviroc	Les concentrations de darunavir et ritonavir étaient conformes aux données historiques maraviroc ASC ↑ Cmax ↑	La dose de maraviroc doit être de 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec du darunavir/ritonavir
ANTAGONISTE DES α1-ADRÉNORÉCEPTEURS		
Alfuzosine	Il est attendu que le darunavir/ritonavir augmente les concentrations plasmatiques d'alfuzosine (inhibition du CYP3A).	La co-administration de darunavir/ritonavir et d'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTIANGINE/ANTIARYTHMIQUE		
Disopyramie Flécaïnide Lidocaïne (systémique) Mexilétine Propafénone Amiodarone Bépridil Dronédarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Non étudiée. Il est attendu que le darunavir/ritonavir augmente les concentrations plasmatiques de ces médicaments. (Inhibition du CYP3A et du CYP2D6)	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique, si disponible, est recommandée pour ces médicaments lorsqu'ils sont co-administrés avec du darunavir/ritonavir. La co-administration de darunavir/ritonavir et d'amiodarone, de bépridil, de dronédarone, d'ivrabradine, de quinidine ou de ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Digoxine	Digoxin ASC ↑ Cmax ↑ (↑ digoxine de l'inhibition probable de la P-gp)	Étant donné que la digoxine a un indice thérapeutique étroit, il est recommandé de prescrire initialement la plus faible dose possible de digoxine aux patients prenant du darunavir/ritonavir. La dose de digoxine doit être soigneusement titrée pour obtenir l'effet clinique souhaité tout en évaluant l'état clinique général du sujet.
ANTIBIOTIQUES		
Clarithromycine	#Darunavir ASC ↓ Cmin ↑ Cmax ↓ clarithromycine ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ (↑ clarithromycine de l'inhibition du CYP3A et de l'inhibition éventuelle de la glycoprotéine P)	Il faut faire preuve de prudence lorsque la clarithromycine est combinée avec du darunavir/ritonavir. Pour les patients présentant une insuffisance rénale, les informations relatives à la clarithromycine doivent être consultés afin de connaitre la dose recommandée.
Rifamycines		
Rifampicine Rifapentine	Non étudiée. La rifapentine et la rifampicine sont des inducteurs puissants du CYP3A et diminuent les concentrations des autres inhibiteurs de la protéase, ce qui peut entraîner un échec virologique et le développement d'une résistance (induction enzymatique du CYP450). Lors des tentatives pour résoudre la diminution de l'exposition en augmentant la dose d'autres inhibiteurs de la protéase avec le ritonavir à faible dose, une fréquence élevée de réactions hépatiques a été observée avec la rifampicine.	La combinaison de rifampicine et de darunavir/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La combinaison de rifapentine et de darunavir/ritonavir est déconseillée.
Rifabutine	Darunavir ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ rifabutine ASC↑ Cmax ↔ (La rifabutine est un inducteur et un substrat du CYP3A).	Une réduction de la dose de rifabutine de 75% de la dose habituelle de 300 mg/jour (à 150 mg une fois tous les deux jours) et une surveillance accrue des effets indésirables liés à la rifabutine sont justifiées chez les patients recevant du darunavir/ritonavir. En cas d'effets indésirables, une augmentation supplémentaire de l'intervalle d'administration de la rifabutine et une surveillance des taux de rifabutine doivent être envisagées. Sur la base du profil de sécurité du darunavir/ritonavir, l'augmentation de l'exposition au darunavir en présence de rifabutine ne justifie pas un ajustement de la dose de darunavir/ritonavir.
ANTICOAGULANTS / INHIBITEURS DE L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRE		
Apixaban Édoxaban Rivaroxaban	Non étudiée. La co-administration de darunavir/ritonavir et de ces anticoagulants peut augmenter les concentrations de l'anticoagulant et augmenter le risque de saignements. (Inhibition du CYP3A et de la P-gp)	L'utilisation de darunavir/ritonavir et de ces anticoagulants est déconseillée.
Dabigatran Ticagrélor Clopidrogel	Non étudiée. La co-administration avec du darunavir/ritonavir peut considérablement augmenter l'exposition au dabigatran ou au ticagrélor. Non étudiée. Il est attendu que la co-administration de clopidogrel et de darunavir/ritonavir diminue la concentration plasmatique du métabolite actif, le clopidogrel, ce qui peut réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.	L'administration concomitante de darunavir/ritonavir et de dabigatran ou de ticagrélor est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La co-administration de clopidogrel et de darunavir/ritonavir est déconseillée. L'utilisation d'antiplaquettaires non affectés par l'inhibition ou l'induction du CYP (p.ex. prasugrel) est recommandée.
Warfarine	Non étudiée. Les concentrations de warfarine peuvent être affectées lors de la co-administration avec du darunavir / ritonavir	Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé (RIN) lorsque la warfarine est combinée avec du darunavir/ritonavir.
ANTICONVULSIVANTS		
Phénobarbital Phénytoïne	Non étudiée. Il est attendu que le phénobarbital et la phénytoïne diminuent les concentrations plasmatiques de darunavir/ritonavir (induction des enzymes du CYP450)	Le darunavir/ritonavir ne doit pas être utilisé en combinaison avec ces médicaments.
Carbamazépine	Darunavir ASC ↔ Cmin ↓ Cmax ↔ carbamazépine ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑	Aucun ajustement de la dose de darunavir/ritonavir n'est recommandé. Si le darunavir/ritonavir et la carbamazépine doivent être co-administrés, les patients doivent être surveillés pour des effets indésirables liés à la carbamazépine. Les concentrations de carbamazépine doivent être surveillées si possible et sa dose doit être titrée pour obtenir une réponse adéquate. La dose de carbamazépine peut devoir être réduite de 25 à 50% en présence de darunavir/ritonavir.
Clonazépam	Non étudiée. La co-administration de darunavir/ritonavir et de clonazépam peut augmenter les concentrations de clonazépam. (Inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration de darunavir/ritonavir et de clonazépam.
ANTIDÉPRESSEURS		
Paroxétine	#Darunavir ASC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔ paroxétine ASC ↔ Cmin ↓ Cmax ↓	Si des antidépresseurs sont co-administrés avec le darunavir/ritonavir, il est recommandé de titrer la dose de l'antidépresseur en fonction de l'évaluation de la réponse à l'antidépresseur. De même, les patients sous une dose stable d'antidépresseurs qui commencent un traitement par darunavir/ritonavir doivent être surveillés pour la réponse à l'antidépresseur.
Sertraline	#Darunavir ASC ↔ Cmin ↓ Cmax ↔ sertraline ASC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓	
Amitriptyline Désipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	L'utilisation concomitante de darunavir/ritonavir et de ces antidépresseurs peut augmenter les concentrations de l'antidépresseur. (Inhibition du CYP2D6 et du CYP3A) inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration de darunavir/ritonavir avec ces antidépresseurs et un ajustement de la dose de l'antidépresseur peut être nécessaire.
ANTIÉMÉTIQUES		
Dompéridone	Non étudiée. La dompéridone est principalement métabolisée par le CYP3A4.	La co-administration de dompéridone et de darunavir/ritonavir est contre-indiquée en raison du risque d'augmentation éventuelle des effets indésirables cardiaques liés à la dompéridone.
ANTIFONGIQUES		
Voriconazole	Non étudiée. Le ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques de voriconazole. (induction des enzymes du CYP450)	Le voriconazole ne doit pas être combiné avec du darunavir/ritonavir à moins qu'une évaluation des avantages et des risques justifie l'utilisation du voriconazole.
Kétoconazole	#Darunavir ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ kétoconazole ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ (Inhibition du CYP3A)	Il faut faire preuve de prudence et une surveillance clinique est recommandée. Lorsqu'une co-administration est nécessaire, la dose quotidienne de kétoconazole ne doit pas dépasser 200 mg.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole	Non étudiée. Le darunavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'antifongique ; le fluconazole, l'isavuconazole, l'itraconazole et le posaconazole peuvent augmenter les concentrations de darunavir. (Inhibition du CYP3A et de la P-gp)	Il faut faire preuve de prudence et une surveillance clinique est recommandée. Lorsqu'une co-administration est nécessaire, la dose quotidienne d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg.
Clotrimazole	Non étudiée. L'utilisation systémique concomitante de clotrimazole et de darunavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de darunavir et de clotrimazole. darunavir ASC24h ↑ (selon le modèle pharmacocinétique de population)	Il faut faire preuve de prudence et une surveillance clinique est recommandée lorsque la co-administration de clotrimazole est nécessaire.
MÉDICAMENTS CONTRE LA GOUTTE		
Colchicine	Non étudiée. L'utilisation concomitante de concomitante de colchicine et de darunavir/ritonavir peut augmenter l'exposition à la colchicine (inhibition du CYP3A et de la P-gp).	La réduction de la posologie de colchicine ou l'interruption du traitement par colchicine est recommandée chez les patients présentant une fonction rénale et hépatique normale si le traitement par darunavir/ritonavir est nécessaire. Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ne doivent pas recevoir de colchicine avec du darunavir/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
ANTIPALUDIQUES		
Artéméther / luméfantrine	Darunavir ASC ↔ Cmin ↓ Cmax ↔ artéméther et dihydroartémisinine ASC ↓ Cmin ↔ Cmax ↓ luméfantrine ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑	La combinaison de darunavir et d'artéméther / luméfantrine est contre-indiquée en raison de l'augmentation de l'exposition à la luméfantrine.
Artémisinine	La co-administration peut augmenter l'exposition au co-médicament, et un ajustement de la dose peut être nécessaire. Surveiller l'effet clinique.	Un ajustement de la dose peut être nécessaire. Surveiller l'effet clinique.
Halofantrine	Non étudiée. L'halofantrine est largement métabolisée par le CYP3A4. Il est attendu que l'inhibition du métabolisme de l'halofantrine par le ritonavir augmente l'exposition à l'halofantrine et allonge potentiellement l'intervalle QT.	L'administration concomitante de darunavir boosté et d'halofantrine est contre-indiquée. L'halofantrine a un index thérapeutique étroit ainsi qu'un risque accru d'allongement de l'intervalle QT à des expositions plus élevées.
Méfloquine	La co-administration peut augmenter l'exposition au co-médicament.	Il faut faire preuve de prudence et une surveillance étroite est recommandée.
Proguanil	La co-administration peut diminuer l'exposition au proguanil.	La co-administration d'atovaquone/proguanil doit être évitée dans la mesure du possible. Si cela est jugé cliniquement nécessaire, il faut envisager de prendre atovaquone/proguanil avec un repas riche en matières grasses afin d'augmenter sa biodisponibilité et augmenter la posologie si nécessaire.
Quinine	La co-administration peut augmenter l'exposition à la quinine.	De plus, il faut faire preuve de prudence car la quinine peut allonger l'intervalle QT. Une surveillance ECG est recommandée.
ANTINÉOPLASIQUES		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Évérolimus Irinotécan	Non étudiée. Il est attendu que le darunavir/ritonavir augmente les concentrations plasmatiques de ces médicaments antinéoplasiques. (Inhibition du CYP3A)	Les concentrations de ces médicaments peuvent augmenter lorsqu'ils sont co-administrés avec du darunavir/ritonavir, ce qui peut entraîner une augmentation des effets indésirables habituellement associés à ces agents. Il faut faire preuve de prudence lors de la combinaison de ces médicaments antinéoplasiques avec du darunavir/ritonavir. L'utilisation concomitante d'évérolimus ou d'irinotécan et de darunavir/ritonavir est déconseillée.
ANTIPSYCHOTIQUES		
Quétiapine	Non étudiée. En raison de l'inhibition du CYP3A par le darunavir/ritonavir, il est attendu que les concentrations des antipsychotiques augmentent.	L'administration concomitante de darunavir/ritonavir et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine. Les concentrations accrues de quétiapine peuvent provoquer un coma (voir rubrique 4.3).
Perphénazine Rispéridone Thioridazine Lurasidone Pimozide Sertindole	Non étudiée. Il est attendu que le darunavir/ritonavir augmente les concentrations plasmatiques de ces antipsychotiques. (Inhibition du CYP3A, du CYP2D6 et de la P-gp)	La dose de ces antipsychotiques peut devoir être réduite lors de la co-administration avec du darunavir/ritonavir. L'administration concomitante de darunavir/ritonavir et de lurasidone, pimozide ou sertindole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
BETABLOQUANTS		
Carvédilol Métoprolol Timolol	Non étudiée. Il est attendu que darunavir/ritonavir augmente les concentrations plasmatiques de ces bêtabloquants. (Inhibition du CYP2D6)	Une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration de darunavir/ritonavir et de bêtabloquants. Une dose plus faible du bêtabloquant doit être envisagée.
INHIBITEURS CALCIQUES		
Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	Non étudiée. Il est attendu que darunavir/ritonavir augmente les concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs calciques. (Inhibition du CYP3A et du CYP2D6)	Une surveillance des effets thérapeutiques et des effets indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec le darunavir/ritonavir
CORTICOSTÉROÏDES		
Les corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (notamment bétaméthasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone, dexaméthasone (systémique))	Darunavir ASC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ Propionate de Fluticasone ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ Autres corticostéroïdes : interaction non étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent augmenter lorsqu'ils sont co-administrés avec le darunavir/ritonavir, ce qui entraîne une réduction des concentrations sériques de cortisol.	L'administration concomitante de darunavir/ritonavir et de corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A (p.ex., propionate de fluticasone ou autres corticostéroïdes inhalés ou nasaux) peut augmenter le risque d'effets systémiques des corticostéroïdes, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne. La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée, sauf si le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque, auquel cas les patients doivent être surveillés pour les effets systémiques associés aux corticostéroïdes. Une réduction de la dose du corticostéroïde doit être envisagée ainsi qu'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques ou un passage à un corticostéroïde qui n'est pas un substrat pour le CYP3A (p. ex. béclométhasone). De plus, en cas de retrait des corticostéroïdes, la réduction progressive de la dose peut devoir être prolongée.
RÉCEPTEUR DE L'ENDOTHÉLINE		
Bosentan	Non étudiée. L'utilisation concomitante de bosentan et de darunavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de bosentan. Il est attendu que le bosentan diminue les concentrations plasmatiques de darunavir et de ritonavir (induction du CYP3A).	En cas d'administration concomitante avec du darunavir/ritonavir, le patient doit être surveillé pour des effets indésirables liés au bosentan.
ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE CONTRE LE VIRUS DE L'HÉPATITE C		
Elbasvir / grazoprévir	Le darunavir/ritonavir peut augmenter l'exposition au grazoprévir. (Inhibition du CYP3A et du OATP1B)	L'utilisation concomitante de darunavir/ritonavir et d'elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Glécaprévir/pibrentasvir	Le darunavir/ritonavir peut augmenter l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir. (Inhibition de la P-gp, de la PRCS et du OATP1B1/3)	La co-administration de darunavir/ritonavir et de glécaprévir/pibrentasvir est déconseillée.
Dasabuvir+ ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir	Darunavir Cmax ↓ ASC ↔ Cmin ↓ dasabuvir Cmax ↔ ASC ↔ Cmin ↔ ombitasvir Cmax ↔ ASC ↔ Cmin ↔ paritaprévir Cmax ↑ ASC ↑ Cmin ↑	Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg ne doit pas être utilisé car le médicament co-administré contient déjà du ritonavir.
Ombitasvir/paritaprévir/ ritonavir	Darunavir Cmax ↔ ASC ↔ Cmin ↔ ombitasvir Cmax ↔ ASC ↔ Cmin ↔ paritaprévir Cmax ↑ ASC ↑ Cmin ↑	
Lédipasvir	Darunavir Cmax ↔ ASC ↔ Cmin ↔ lédipasvir Cmax ↑ ASC ↑ Cmin ↑	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Sofosbuvir	darunavir Cmax ↔ ASC ↔ Cmin ↔ sofosbuvir Cmax ↑ ASC ↑ GS-331007 Cmax ↔ ASC ↔	
Daclatasvir	Darunavir ASC : ↔ Cmax : ↔ Cmin : ↔ daclatasvir ASC ↔ Cmax ↔	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
PRODUITS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Non étudiée. Il est attendu que le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques de darunavir et de ritonavir (induction du CYP450).	Le darunavir/ritonavir ne doit pas être utilisé en concomitance avec des produits contenant du millepertuis (voir rubrique 4.3). Si un patient prend déjà du millepertuis, arrêter le millepertuis et, si possible, vérifier la charge virale. L'exposition au darunavir (et ritonavir) peut augmenter à l'arrêt du millepertuis. L'effet inducteur peut persister pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du millepertuis.
INHIBITEURS DE L'HMG CO-A RÉDUCTASE		
Lovastatine Simvastatine	Non étudiée. Il est attendu que les concentrations plasmatiques de la lovastatine et de la simvastatine augmentent considérablement en cas de co-administration avec le darunavir/ritonavir. (Inhibition du CYP3A)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine ou de simvastatine peut provoquer une myopathie, notamment une rhabdomyolyse. L'utilisation concomitante de darunavir/ritonavir et de lovastatine et simvastatine est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Atorvastatine	Atorvastatine ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑	Lorsqu'il est nécessaire d'administrer de l'atorvastatine avec du darunavir/ritonavir, il est recommandé de commencer avec une dose d'atorvastatine de 10 mg une fois par jour. Une augmentation progressive de la dose d'atorvastatine peut être ajustée en fonction de la réponse clinique.
Pravastatine	Pravastatine ASC ↑ Cmax ↑	Lorsque l'administration de la pravastatine et du darunavir/ritonavir est nécessaire, il est recommandé de commencer par la dose la plus faible possible de pravastatine et de titrer la dose jusqu'à l'effet clinique souhaité tout en surveillant la sécurité.
Rosuvastatine	Rosuvastatine ASC ↑ Cmax ↑	Lorsque l'administration de la rosuvastatine et du darunavir/ritonavir est nécessaire, il est recommandé de commencer par la dose la plus faible possible de rosuvastatine et de titrer la dose jusqu'à l'effet clinique désiré tout en surveillant la sécurité.
AUTRE AGENT MODIFICATEUR DES LIPIDES		
Lomitapide	Il est attendu que le darunavir/ritonavir augmente l'exposition au lomitapide en cas de co-administration. (Inhibition du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
H2-RECEPTOR		
Ranitidine	#Darunavir ASC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔	Le darunavir/ritonavir peut être co-administré avec de la ranitidine sans ajustement posologique.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus Évérolimus	Non étudiée. L'exposition à ces immunosuppresseurs peut également être augmentée en cas de co-administration avec le darunavir/ritonavir. (Inhibition du CYP3A)	Une surveillance thérapeutique des immunosuppresseurs doit être effectuée en cas de co-administration. L'utilisation concomitante d'évérolimus et de darunavir/ritonavir est déconseillée.
AGONISTES BÊTA INHALÉS		
Salmétérol	Non étudiée. L'utilisation concomitante de salmétérol et de darunavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de salmétérol.	L'utilisation concomitante de salmétérol et de darunavir/ritonavir est déconseillée. La combinaison peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, y compris un allongement du QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
ANALGÉSIQUES OPIOÏDES / TRAITEMENT DE LA DÉPENDANCE AUX OPIOÏDES		
Alfentanil	Non étudiée. Le métabolisme de l'alfentanil est médié par le CYP3A et peut être inhibé par le darunavir/ritonavir.	L'utilisation concomitante avec le darunavir/ritonavir peut nécessiter une réduction de la dose d'alfentanil et une surveillance pour une dépression respiratoire prolongée ou retardée.
Méthadone	R(-) méthadone ASC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓	Aucun ajustement de la dose de méthadone n'est nécessaire lors de l'initiation de la co-administration avec du darunavir/ritonavir. Cependant, une augmentation de la dose de méthadone peut être nécessaire en cas d'administration concomitante pendant une période prolongée en raison de l'induction du métabolisme par le ritonavir. Par conséquent, une surveillance clinique est recommandée, car le traitement d'entretien peut devoir être ajusté chez certains patients.
Buprénorphine/naloxone	Buprénorphine ASC ↓ Cmin ↔ Cmax ↓ norbuprénorphine ASC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ naloxone ASC ↔ Cmax ↔	La pertinence clinique de l'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de la norbuprénorphine n'a pas été établie. L'ajustement de la dose de buprénorphine peut ne pas être nécessaire en cas de co-administration avec le darunavir/ritonavir mais une surveillance clinique soigneuse de la toxicité liée aux opioïdes est recommandée.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Le darunavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces analgésiques. (Inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration de darunavir/ritonavir avec ces analgésiques.
CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS		
Drospirénone Éthinylestradiol (3 mg/20 µg une fois par jour) Éthinylestradiol Noréthindrone 35 µg/1 mg une fois par jour	Drospirénone ASC ↑ Cmax ↑ éthinylestradiol ASC ↓ Cmax ↓ éthinylestradiol ASC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ noréthindrone ASC ↓ Cmin ↓ Cmax ↔	Lorsque le darunavir est co-administré avec un produit contenant de la drospirénone, une surveillance clinique est recommandée en raison du risque d'hyperkaliémie. Des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires sont recommandées lorsque des contraceptifs à base d'œstrogènes sont co-administrés avec le darunavir/ritonavir. Les patientes utilisant des œstrogènes comme hormonothérapie substitutive doivent faire l'objet d'une surveillance clinique afin de détecter les signes d'une carence en œstrogènes.
ANTAGONISTE DES OPIOÏDES		
Naloxégol	Non étudiée.	La co-administration de darunavir/ritonavir et de naloxégol est contre-indiquée.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5		
Pour le traitement de la dysfonction érectile Avanafil Sildénafil Tadalafil Vardénafil	↑ Inhibiteurs de la PDE-5	La combinaison d'avanafil et de darunavir/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante d'autres inhibiteurs pour le traitement de la dysfonction érectile par darunavir/ritonavir. Si l'utilisation concomitante de darunavir/ritonavir et de sildénafil, de vardénafil ou de tadalafil est indiquée, il est recommandé d'administrer le sildénafil à une dose unique ne dépassant pas 25 mg en 48 heures, le vardénafil à une dose unique ne dépassant pas 2,5 mg en 72 heures ou le tadalafil à une dose unique ne dépassant pas 10 mg en 72 heures.
Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire Sildénafil Tadalafil	Non étudiée. L'utilisation concomitante de sildénafil ou de tadalafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et de darunavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de sildénafil ou de tadalafil. (Inhibition du CYP3A)	Aucune dose sûre et efficace de sildénafil pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire co-administrée avec le darunavir/ritonavir n'a été établie. Il existe un potentiel accru d'effets indésirables associés au sildénafil (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope). Par conséquent, la co-administration de darunavir/ritonavir et de sildénafil est contre-indiquée pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.3). La co-administration de tadalafil et de darunavir/ritonavir pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est déconseillée.
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS		
Oméprazole	#Darunavir ASC ↔ Cmin ↔ Cmax ↔	Le darunavir/ritonavir peut être co-administré avec des inhibiteurs de la pompe à protons sans aucun ajustement posologique.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Triazolam Zoldipem Midazolam	Non étudiée. Les sédatifs/hypnotiques sont largement métabolisés par le CYP3A. La co-administration avec le darunavir/ritonavir peut entraîner une augmentation importante de la concentration de ces médicaments. Sur la base des données pour d'autres inhibiteurs du CYP3A, les concentrations plasmatiques de midazolam devraient être significativement plus élevées lorsque le midazolam est administré par voie orale avec du darunavir/ritonavir. Si le midazolam parentéral est co-administré avec du darunavir/ritonavir, une augmentation importante de la concentration de midazolam peut se produire. Les données provenant de l'utilisation concomitante de midazolam par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de la protéase suggèrent une augmentation éventuelle de 3 à 4 fois les concentrations plasmatiques de midazolam.	Une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration de darunavir/ritonavir avec ces sédatifs/hypnotiques et une dose plus faible des sédatifs/hypnotiques doit être envisagée. Le darunavir/ritonavir est contre-indiqué avec le triazolam. Le darunavir/ritonavir est contre-indiqué avec le midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3) et il faut faire preuve de prudence lors de la co-administration de darunavir/ritonavir et de midazolam parentéral. Si le midazolam parentéral est co-administré avec du darunavir/ritonavir, cela devrait se faire dans un service de soins intensifs ou un cadre similaire qui assure une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire ou de sédation prolongée. Il faudrait envisager un ajustement de la dose de midazolam, en particulier si plus d'une dose unique de midazolam est administrée.
TRAITEMENT DE L'ÉJACULATION PRÉCOCE		
Dapoxétine	Non étudiée.	La co-administration de darunavir/ritonavir et de dapoxétine est contre-indiquée.
MÉDICAMENTS UROLOGIQUES		
Fésotérodine Solifénacine	Non étudiée.	Utiliser avec prudence. Surveiller pour des effets indésirables associés à la fésotérodine ou à la solifénacine ; une réduction de la dose de fésotérodine ou de solifénacine peut être nécessaire.

\# Les études ont utilisé des doses de darunavir inférieures à celles recommandées ou avec un schéma posologique différent (voir rubrique 4.2 Posologie).

† L'efficacité et la sécurité liées à l'utilisation du darunavir avec 100 mg de ritonavir et tout autre inhibiteur de la protéase (p.ex., (fos) amprénavir et tipranavir) n'ont pas été établies chez les patients atteints du VIH. Selon les lignes directrices thérapeutiques actuelles, la bithérapie avec des inhibiteurs de la protéase n'est généralement pas recommandée.

4.6 Utilisation dans des populations particulières (telles que les femmes enceintes, les femmes qui allaitent, les patients pédiatriques, les patients gériatriques, etc.)

Grossesse

Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire sur le plan clinique. Cependant, il est important de considérer que les médicaments concomitants peuvent diminuer davantage l'exposition au darunavir (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Darunavir

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur le résultat de grossesse avec le darunavir chez les femmes enceintes. Les études sur les animaux ne révèlent pas d'effets nuisibles directs sur la grossesse, le développement embryonnaire / fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

La co-administration de darunavir avec une faible dose de ritonavir ne doit être effectuée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

Ritonavir

Un grand nombre de femmes enceintes (correspondant à 6100 naissances vivantes) ont été exposées au ritonavir pendant leur grossesse ; parmi celles-ci, 2800 naissances vivantes ont été exposées au cours du premier trimestre. Ces données se réfèrent en grande partie à l'exposition du ritonavir utilisé comme booster des inhibiteurs de la protéase dans le cadre d'un traitement combiné. Il n'y avait aucune augmentation du taux de malformations congénitales par rapport aux taux observés dans les systèmes de surveillance de malformations congénitales basés sur la population. Les données sur les animaux ont démontré une reprotoxicité (voir rubrique 5.3).

Le ritonavir interagit avec les contraceptifs oraux. Par conséquent, une méthode de contraception alternative, efficace et sans danger devrait être utilisée pendant le traitement.

Allaitement

Les recommandations actuelles sur le VIH et l'allaitement (p.ex. celles de l'OMS) doivent être consultées avant de conseiller les patientes à ce sujet. Les options préférées peuvent varier en fonction des circonstances locales.

Darunavir

On ne sait pas si le darunavir passe dans le lait. Des études menées chez des rats montrent que le darunavir est présent dans le lait et qu'à des doses élevées (1 g/kg/jour), il a entraîné une toxicité.

Ritonavir

Le ritonavir a été détecté dans le lait. Il n'existe pas d'informations sur les effets du ritonavir sur le nourrisson allaité ou sur les effets du médicament sur la production de lait.

Fertilité

Aucune donnée humaine concernant l'effet du darunavir ou du ritonavir sur la fertilité n'est disponible. Les études sur les animaux n'indiquent aucun effet nuisible du darunavir ou du ritonavir sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg n'a aucune ou très peu d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des étourdissements ont été rapportés chez certains patients et ceci doit être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude d'un patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents avec le darunavir/ritonavir sont la diarrhée, les nausées, les éruptions cutanées, les maux de tête et les vomissements. Les effets indésirables les plus fréquents sont : insuffisance rénale aiguë, infarctus du myocarde, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, thrombocytopénie, ostéonécrose, diarrhée, hépatite et pyrexie.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont indiqués par classe de système organique et par fréquence. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissante de gravité. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Infections et infestations
peu fréquent herpès simplex

Troubles hématologiques et du système lymphatique
peu fréquent thrombocytopénie, neutropénie, anémie, leucopénie
Rare augmentation du taux d'éosinophiles

Troubles du système immunitaire
peu fréquent syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, hypersensibilité (médicamenteuse)

Troubles endocriniens
peu fréquent hypothyroïdie, augmentation de l'hormone thyréostimulante sanguine

Troubles du métabolisme et de la nutrition
fréquent diabète sucré, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie peu fréquent goutte, anorexie, diminution de l'appétit, diminution de poids, augmentation de l'appétit, augmentation de poids, hyperglycémie, insulinorésistance, diminution des lipoprotéines de haute densité, polydipsie, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine

Troubles psychiatriques
fréquent insomnie
peu fréquent dépression, désorientation, anxiété, trouble du sommeil, rêves anormaux, cauchemar, diminution de la libido
Rare état confusionnel, humeur changeante, agitation

Troubles du système nerveux
Fréquent mal de tête, neuropathie périphérique, étourdissement
peu fréquent léthargie, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie, trouble de l'attention, trouble de mémoire, somnolence rare syncope, convulsion, agueusie

Troubles oculaires
peu fréquent hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire rare trouble visuel

Troubles de l'oreille et du labyrinthe
peu fréquent vertige

Troubles cardiaques
peu fréquent infarctus aigu du myocarde, angine de poitrine, allongement de l'intervalle QT, tachycardie
rare infarctus aigu du myocarde, bradycardie sinusale, palpitations

Troubles vasculaires
peu fréquent hypertension, bouffées vasomotrices

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
peu fréquent dyspnée, toux, épistaxis, irritation de la gorge rare rhinorrhée

Troubles gastro-intestinaux
très fréquent diarrhée
fréquent vomissements, nausées, douleurs abdominales, augmentation de l'amylase sanguine, dyspepsie, distension abdominale, flatulence
peu fréquent pancréatite, gastrite, reflux gastro-œsophagien, stomatite aphteuse, haut-le-cœur, sécheresse buccale, gêne abdominale, constipation, augmentation de la lipase, éructation, dysesthésie buccale
rare stomatite, hématémèse, chéilite, lèvre sèche, langue saburrale

Troubles hépatobiliaires
fréquent augmentation de l'alanine aminotransférase
peu fréquent hépatite, hépatite cytolytique, stéatose hépatique, hépatomégalie, augmentation des transaminases, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la gamma-glutamyltransférase

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés
fréquent éruption (incluant éruption maculaire, maculopapulaire, papulaire, érythémateuse et prurigineuse), prurit
peu fréquen œdème de Quincke, éruption généralisée, dermatite allergique, urticaire, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, alopécie, acné, peau sèche, pigmentation des ongles
rare DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite, dermatite séborrhéique, lésion cutanée, xérodermie fréquence indéterminée nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée

Troubles musculosquelettiques et des tissus sous-cutanés
peu fréquent myalgie, ostéonécrose, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthralgie, douleur aux extrémités, ostéoporose, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine
rare raideurs musculosquelettiques, arthrite, raideurs articulaires

Troubles rénaux et urinaires
peu fréquent insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, néphrolithiase, augmentation de la créatinine sanguine, protéinurie, bilirubinurie, dysurie, nycturie, pollakiurie
rare diminution de la clairance de créatinine rénale

Troubles des organes de reproduction et du sein
peu fréquent dysfonction érectile, gynécomastie

Troubles généraux et conditions au site d'administration
fréquent asthénie , fatigue
peu fréquent pyrexie, douleur thoracique, œdème périphérique, malaise, sensation de chaleur, irritabilité, douleur
rare frissons, sensation anormale, xérose

Description des effets indésirables sélectionnés

Éruption cutanée

Dans les essais cliniques, les éruptions cutanées étaient principalement légères à modérées, se produisant souvent au cours des 4 premières semaines de traitement et disparaissant avec la poursuite de l'administration. En cas de réactions cutanées graves, voir les mises en garde dans la rubrique 4.4.

Au cours du programme de développement clinique du raltégravir chez les patients ayant déjà reçu un traitement, les éruptions cutanées, quelle qu'en soit la cause, étaient plus fréquentes avec les schémas contenant du darunavir + raltégravir qu'avec ceux contenant du darunavir sans raltégravir ou du raltégravir sans darunavir. Les éruptions cutanées observées au cours des études cliniques étaient légères à modérées et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Paramètres métaboliques

Le poids et les taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent augmenter pendant le traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Anomalies musculosquelettiques

Des cas d'augmentation de la créatine phosphokinase, de myalgie, de myosite et, rarement, de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la protéase, en particulier en combinaison avec des INTI.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque, une infection avancée par le VIH ou sous traitement antirétroviral combiné (TARC) à long terme. Leur fréquence de ceci est indéterminée (voir rubrique 4.4).

Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire

Chez les patients présentant une déficience immunitaire grave au moment de l'initiation du TARC, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes ou asymptomatiques peut se produire. Des troubles auto-immuns (telles que la maladie de Graves et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Saignement chez les patients hémophiles

Des cas d'augmentation des saignements spontanés ont été rapportés chez des patients souffrant d'hémophilie et recevant des inhibiteurs de protéase antirétroviraux (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez les patients pédiatriques est similaire à celui des adultes.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou l'hépatite C

Les patients atteints d'hépatite B ou C recevant du darunavir/ritonavir sont plus susceptibles de présenter des élévations des transaminases hépatiques au départ et au cours du traitement que les patients sans hépatite virale chronique (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tout effet indésirable soupçonné au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, le cas échéant, via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Symptômes

L'expérience sur le surdosage aigu de darunavir/ritonavir est limitée. Des doses uniques allant jusqu'à 1600 mg de la formulation de darunavir en comprimé en combinaison avec le ritonavir ont été administrées à des volontaires en bonne santé sans symptômes indésirables.

Prise en charge

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage de darunavir/ritonavir. Le traitement d'un surdosage de darunavir/ritonavir consiste en des mesures de soutien générales, y compris une surveillance des signes vitaux et une observation de l'état clinique du patient.

Étant donné que le ritonavir est largement métabolisé par le foie et que le ritonavir et le darunavir sont fortement liés aux protéines, il est peu probable que la dialyse soit bénéfique dans l›élimination de la substance active.

5. Propriétés pharmacologiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, combinaisons.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Le darunavir est un inhibiteur de la dimérisation et de l'activité catalytique de la protéase du VIH-1. Il inhibe sélectivement le clivage des polyprotéines Gag-Pol codées du VIH dans les cellules infectées par le virus, empêchant ainsi la formulation de particules virales infectieuses matures.

L'amélioration pharmacocinétique par le ritonavir est basée sur son inhibition puissante du métabolisme médié par le CYP3A. Le degré de l'amélioration est lié à la voie métabolique de l'inhibiteur de la protéase co-administré et l'impact de l'inhibiteur de la protéase co-administré sur le métabolisme du ritonavir. L'inhibition maximale du métabolisme du darunavir est généralement obtenue avec des doses de ritonavir de 100 mg par jour à 200 mg deux fois par jour.

Activité antivirale in vitro

Le darunavir est actif contre les souches de laboratoire et les isolats cliniques du VIH-1 et les souches de laboratoire du VIH-2 dans des lignées de cellules T, des cellules mononucléaires du sang périphérique humain et des monocytes/macrophages humains infectés de façon aiguë, avec des valeurs médianes de CE_{50} allant de 1,2 à 8,5 nM (0,7 à 5,0 ng/ml). Le darunavir démontre une activité antirétrovirale *in vitro* contre un large panel d'isolats primaires du groupe M (A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O du VIH-1, avec des valeurs de CE50 allant de 0,1 à 4,3 nM.

Ces valeurs de CE_{50} sont bien inférieures à la fourchette de concentration de toxicité cellulaire de 50%, soit de 87 à > 100 µM.

Résistance

Au cours des essais cliniques, la réponse virologique au darunavir/ritonavir était diminuée lorsque 3 mutations ou plus associées à la résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V et L89V) étaient présentes au départ ou lorsque ces mutations se sont développées au cours du traitement.

L'augmentation de la multiplication de base de la CE50 du darunavir a été associée à une diminution de la réponse virologique. Des seuils cliniques inférieurs et supérieurs de 10 et 40 ont été identifiés. Les isolats présentant une multiplication de base de ≤ 10 sont sensibles ; les isolats présentant une multiplication de > 10 à 40 ont une sensibilité réduite ; les isolats présentant une multiplication de > 40 sont résistants.

Les taux les plus bas de développement d'un VIH résistant se trouvent chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et traités pour la première fois avec du darunavir en combinaison avec un autre traitement antirétroviral.

Résistance croisée

La multiplication du darunavir était inférieure à 10 pour 90% des 3309 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, l'atazanavir, l'indinavir, le lopinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir et le tipranavir, ce qui montre que les virus résistants à la plupart des IP restent sensibles au darunavir.

Les échantillons prélevés des patients en échec virologique observés dans les essais cliniques ont montré un très faible taux de résistance croisée avec d'autres IP chez les patients ayant déjà reçu un traitement et aucun chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement.

Efficacité clinique

Les preuves de l'efficacité du darunavir/ritonavir à raison de 800 mg/100 mg une fois par jour sont basées sur les analyses des données de 192 semaines d'une étude de phase III randomisée, contrôlée, ouverte, menée chez des patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, comparant le darunavir/ritonavir à raison de 800 mg/100 mg une fois par jour au lopinavir/ritonavir à raison de 800 mg/200 mg par jour (administré sous forme de schéma biquotidien ou uniquotidien).

Les deux bras ont utilisé un schéma de fond fixe de fumarate de ténofovir disoproxil à raison de 300 mg une fois par jour et d'emtricitabine à raison de 200 mg une fois par jour.

La non-infériorité de la réponse virologique au traitement par darunavir/ritonavir, définie comme le pourcentage de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/ml (lopinavir/ritonavir 78,3% contre darunavir/ritonavir 83,7%), a été démontrée (à la marge de non-infériorité prédéfinie de 12%) dans l'analyse de 48 semaines. Ces résultats ont été confirmés par les données à 96 semaines de traitement et se sont maintenus jusqu'à 192 semaines de traitement.

Un autre essai de phase III, randomisé et ouvert, a comparé le darunavir/ritonavir à raison de 800 mg/100 mg une fois par jour au darunavir/ritonavir à raison de 600 mg/100 mg deux fois par jour chez 590 patients infectés par le VIH-1 ayant reçu un traitement antirétroviral, sans RAM associée au darunavir et avec un ARN du VIH-1 de > 1000 copies/ml lors du dépistage. Les deux bras ont utilisé un schéma de fond optimisé comprenant au moins 2 INTI. Après 48 semaines de traitement, la réponse virologique (pourcentage de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL) avec le darunavir/ritonavir à raison de 800 mg/100 mg une fois par jour était non inférieure (à une marge de non-infériorité de 12%) au darunavir/ritonavir à raison de 600 mg/100 mg deux fois par jour.

Génotype ou phénotype de base et résultat virologique

Le génotype de base et la multiplication du darunavir (changement dans la sensibilité par rapport à la référence) étaient un facteur prédictif du résultat virologique.

Patients pédiatriques

Un essai ouvert de phase II a évalué la pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité du darunavir associé au ritonavir à faible dose chez 12 patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de TAR, âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg. Ces patients ont reçu du darunavir/ritonavir à raison de 800 mg/100 mg une fois par jour en combinaison avec d'autres antirétroviraux. La réponse virologique a été définie comme une diminution de la charge d'ARN virale du VIH-1 dans le plasma d'au moins 1,0 log10 par rapport au départ. Tous les patients (100%) ont présenté une réponse virologique à la semaine 48. De plus, chez 10 (83,3 %) patients, la charge virale a été réduite à un ARN du VIH-1 < 50 copies/ml selon l'algorithme censuré d'échec non-virologique TLOVR à la semaine 48.

Un essai ouvert de phase II a évalué la pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité du darunavir associé au ritonavir à faible dose chez 80 patients infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu de traitement antirétroviral, âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 20 kg. Ces patients ont reçu le darunavir/ritonavir deux fois par jour en combinaison avec d'autres antirétroviraux. La réponse virologique a été définie comme une diminution de la charge d'ARN virale du VIH-1 dans le plasma d'au moins 1,0 log10 par rapport au départ. Selon l'algorithme censuré d'échec non virologique TLOVR, 24 (30%) des patients ont subi un échec virologique, dont 17 (21,3%) étaient des rebondisseurs et 7 (8,8%) des non répondeurs.

Grossesse et post-partum

Le darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg deux fois par jour ou 800 mg/100 mg une fois par jour) en combinaison avec un schéma de fond a été évalué dans un essai clinique sur 36 femmes enceintes (18 dans chaque bras) pendant les deuxième et troisième trimestres, et post-partum. La réponse virologique a été préservée tout au long de la période de l'étude dans les deux bras. Aucune transmission de la mère à l'enfant n'a eu lieu chez les nourrissons nés des 31 femmes qui sont restées sous traitement antirétroviral jusqu'à l'accouchement. Il n'y a eu aucun nouveau résultat de sécurité cliniquement pertinent par rapport au profil de sécurité du darunavir/ritonavir chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les caractéristiques d'absorption de Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg ont été déterminées après l'administration de deux comprimés de darunavir/ritonavir 400 mg / 50 mg chez des volontaires en bonne santé à l'état nourri comme suit :

Variable pharmacocinétique	Valeur moyenne* (± écart-type)	
	Darunavir	Ritonavir
Concentration maximale (Cmax)	8872 (± 2250) ng/ml	681 (± 225) ng/ml
Aire sous la courbe (ASC0-∞), une mesure de l'étendue de l'absorption	94972 (± 34187) ng.h/ml	5523 (± 2387) ng.h/ml
Temps pour atteindre la concentration maximale (tmax)#	4,33 (1,67 - 4,67) h	4,35 (1,33 - 6,00) h

*moyenne arithmétique ; #médiane (fourchette)

Pharmacocinétique du Darunavir et du Ritonavir

	Darunavir	Ritonavir
Généralités	L'exposition au darunavir co-administré avec du ritonavir était plus élevée chez les patients infectés par le VIH-1 que chez les sujets en bonne santé, peut-être en raison des concentrations plus élevées d'α1-glycoprotéine acide (AAG) chez les patients infectés par le VIH-1, entraînant une plus grande liaison du darunavir à l'AAG plasmatique et donc des concentrations plasmatiques plus élevées.	
Absorption		
Biodisponibilité orale	Rapidement absorbé. Dose unique de 600 mg : environ 37% En présence de ritonavir à raison de 100 mg deux fois par jour : environ 82% Effet global de l'amélioration de la pharmacocinétique par le ritonavir : augmentation de 14 environ de l'exposition systémique au darunavir (dose unique de 600 mg de darunavir + ritonavir à raison de 100 mg deux fois par jour) (voir rubrique 4.4).	
Effet de la nourriture	La biodisponibilité relative du darunavir en présence de ritonavir à faible dose administré sans nourriture est inférieure à celle de l'administration avec de la nourriture.	La nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du ritonavir. Une dose orale unique de 100 mg de ritonavir avec un repas modérément gras (857 kcal, 31% de calories provenant de matières grasses) ou un repas riche en matières grasses (907 kcal, 52% de calories provenant de matières grasses) a été associée à une diminution moyenne de 20-23% de l'ASC et de la C_{max} du ritonavir.
Distribution		
Volume de distribution (moyenne ± É.T.)	Après une administration I.V. : 88,1 ± 59,0 L ; augmentation à 131 ± 49,9 L en présence de ritonavir à raison de 100 mg deux fois par jour.	Après une dose unique de 600 mg ; environ 20 à 40 L
Liaison aux protéines plasmatiques in vitro	Environ 95% (principalement à l'α1-glycoprotéine acide plasmatique)	Environ 98 à 99%, constant sur la fourchette de concentration de 1-100 µg/mL. Le ritonavir se lie à la fois à l'α1-glycoprotéine acide et à l'albumine sérique humaine avec des affinités comparables.
Distribution dans les tissus		Des études sur des rats ont montré que les concentrations les plus élevées de ritonavir se trouvaient dans le foie, les surrénales, le pancréas, les reins et la thyroïde. Des rapports tissu/plasma d'environ 1 dans les ganglions lymphatiques de rat suggèrent que le ritonavir se distribue dans les tissus lymphatiques. Le ritonavir pénètre à peine dans le cerveau.
	Métabolisme principalement oxydatif selon des expériences *in vitro* avec des microsomes de foie humain. Un essai sur le darunavir marqué au ^{14}C chez des volontaires en bonne santé a montré qu'une majorité de la radioactivité dans le plasma après une dose unique de 400 mg/100 mg de darunavir/ritonavir était due à la substance active mère. Au moins 3 métabolites oxydatifs du darunavir ont été identifiés chez les humains ; tous ont montré une activité au moins 10 fois inférieure à l'activité du darunavir contre le VIH de type sauvage.	Le métabolisme est principalement oxydatif selon des études animales et des études *in vitro* avec des microsomes de foie humain. Quatre métabolites de ritonavir ont été identifiés chez l'homme. Le métabolite d'oxydation de l'isopropylthiazole (M-2) est le principal métabolite. Les doses faibles de ritonavir ont montré des effets profonds sur la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de la protéase (et d'autres produits métabolisés par le CYP3A4) et d'autres inhibiteurs de la protéase peuvent avoir une influence sur la pharmacocinétique du ritonavir (voir rubrique 4.5).
Métabolite(s) actif(s)	Aucun	Le M-2 a une activité antivirale similaire à celle du composé mère, mais son ASC était d'environ 3% de l'ASC du composé mère.
Élimination		
Demi-vie d'élimination	Environ 15 heures en cas de combinaison avec du ritonavir	
Clairance systémique moyenne (Cl/F)	Darunavir (150 mg) : 32,8 L/heure Darunavir + ritonavir à faible dose : 5,9 L/heure	
% de dose excrétée dans l'urine	Après l'administration de darunavir/ritonavir à raison de 400 mg/100 mg : environ 13,9%, 7,7% sous forme de médicament inchangé	La clairance rénale de ritonavir est négligeable
% de dose excrétée dans les selles	Après l'administration de darunavir/ritonavir à raison de 400 mg/100 mg : environ 79,5%, 41,2% sous forme de médicament inchangé	86 %, dont une partie devrait être sous forme de ritonavir non absorbé.
Interactions médicamenteuses (in vitro)		
Transporteurs	Glycoprotéine P et polypeptides de transport d'anions OATP1A2 et OATP1B1	Glycoprotéine P et polypeptides de transport d'anions
Enzymes de métabolisation	Système CYP hépatique, presque exclusivement par l'isozyme CYP3A4	Système CYP hépatique, principalement par la famille d'isoenzymes CYP3A et dans une moindre mesure par l'isoforme CYP2D6

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du darunavir en combinaison avec le ritonavir pris deux fois par jour chez 74 patients pédiatriques ayant déjà reçu un traitement, âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 20 kg, a montré que les doses de darunavir/ritonavir basées sur le poids entraînaient une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant le darunavir/ritonavir à raison de 600 mg/100 mg deux fois par jour.

La pharmacocinétique du darunavir en combinaison avec le ritonavir pris une fois par jour chez 12 patients pédiatriques n'ayant jamais reçu de TAR, âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 40 kg, a montré que le darunavir/ritonavir à raison de 800/100 mg une fois par jour entraîne une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant le darunavir/ritonavir à raison de 800 mg/100 mg une fois par jour. Par conséquent, la même posologie uniquotidienne peut être utilisée chez les adolescents ayant déjà reçu un traitement, âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 40 kg, sans mutation associée à la résistance au darunavir et présentant un ARN plasmatique du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un nombre de cellules CD4+ ≥ 100 × 10^6 cellules/L.

De plus, la modélisation et la simulation pharmacocinétiques des expositions au darunavir chez les patients pédiatriques âgés de 3 à < 18 ans ont confirmé les expositions au darunavir telles qu'observées dans les études cliniques, et ont permis d'identifier des schémas posologiques uniquotidiens de darunavir/ritonavir basés sur le poids pour les patients pédiatriques pesant au moins 15 kg, qui ont soit jamais reçu de TAR, soit déjà reçu un traitement, sans mutation associée à la résistance au darunavir, et qui présentent un ARN plasmatique du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un nombre de cellules CD4+ ≥ 100 × 10^6 cellules/L.

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VIH a montré que la pharmacocinétique du darunavir n'est pas considérablement différente dans la tranche d'âge (18 à 75 ans) évaluée chez les patients infectés par le VIH (12 patients âgés ≥ 65 ans).

L'exposition plasmatique au ritonavir chez les patients âgés de 50 à 70 ans lorsqu'ils ont reçu 100 mg de ritonavir en combinaison avec du lopinavir ou à des doses plus élevées en l'absence d'autres inhibiteurs de la protéase est similaire à celle observée chez les adultes plus jeunes.

Sexe

L'analyse pharmacocinétique de population a montré une exposition au darunavir légèrement plus élevée (16,8%) chez les femmes infectées par le VIH par rapport aux hommes. Cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

Aucune différence cliniquement significative dans l'ASC ou la C_{max} du ritonavir n'a été observée entre les hommes et les femmes.

Insuffisance rénale

Les résultats d'une étude de bilan massique avec le darunavir marqué au 14C co-administré avec le ritonavir ont montré qu'environ 7,7% de la dose de darunavir administrée est excrété dans l'urine sous forme inchangée.

Bien que le darunavir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que la pharmacocinétique du darunavir n'était pas significativement affectée chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 - 60 ml/min, n = 20) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les paramètres pharmacocinétiques du ritonavir n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance rénale. Cependant, étant donné que la clairance rénale du ritonavir est négligeable, aucun changement n'est attendu en ce qui concerne la clairance corporelle totale des patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Le darunavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Une étude à doses multiples avec le darunavir/ritonavir à raison de 600 mg/100 mg deux fois par jour a montré que les concentrations plasmatiques totales de darunavir chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Classe A de Child-Pugh, n = 8) et modérée (Classe B de Child-Pugh, n = 8) étaient comparables à celles des sujets en bonne santé. Cependant, les concentrations de darunavir non lié ont augmenté d'environ 55% (Classe A de Child-Pugh) et 100% (Classe B de Child-Pugh). La pertinence clinique de cette augmentation n'est pas connue et, par conséquent, le darunavir doit être utilisé avec prudence. L'effet d'une insuffisance hépatique grave sur la pharmacocinétique du darunavir n'a pas été étudié (voir les rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Après plusieurs administrations de ritonavir à des volontaires en bonne santé (500 mg deux fois par jour) et à des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classe A et B de Child-Pugh, 400 mg deux fois par jour), l'exposition au ritonavir après la normalisation de la dose n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Grossesse et post-partum

L'exposition au darunavir et au ritonavir total après la prise de darunavir/ritonavir à raison de 600 mg/100 mg deux fois par jour et de darunavir/ritonavir à raison de 800 mg/100 mg une fois par jour dans le cadre d'un schéma antirétroviral était généralement plus faible pendant la grossesse que pendant le post-partum. Cependant, pour le darunavir libre (c.-à-d. inactif), les paramètres pharmacocinétiques étaient moins réduits pendant la grossesse qu'après l'accouchement en raison d'une augmentation de la fraction de darunavir libre pendant la grossesse par rapport à après l'accouchement.

Résultats pharmacocinétiques après l'administration de darunavir/ritonavir à raison de 600 mg/100 mg deux fois par jour dans le cadre d'un schéma antirétroviral, au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse et du post-partum

Pharmacocinétique du darunavir total	Deuxième trimestre (n = 12)a	Troisième trimestre (n = 12)	Post-partum (6 à 12 semaines) (n = 12)
Cmax (moyenne ± É.T.)	4668 ± 1097 ng/mL	5328 ± 1631 ng/mL	6659 ± 2364 ng/mL
ASC12h (Moyenne ± É.T.)	39 370 ± 9597 ng·h/mL	45 880 ± 17 360 ng·h/mL	56 890 ± 26 340 ng·h/mL
Cmin (moyenne ± É.T.)	1922 ± 825 ng/mL	2661 ± 1269 ng/mL	2851 ± 2216 ng/mL

a n = 11 pour ASC12h

Résultats pharmacocinétiques après l'administration de darunavir/ritonavir à raison de 800 mg/100 mg une fois par jour dans le cadre d'un schéma antirétroviral, au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse et du post-partum

Pharmacocinétique du darunavir total	Deuxième trimestre (n = 17)	Troisième trimestre (n = 15)	Post-partum (6 à 12 semaines) (n = 16)
Cmax (moyenne ± É.T.)	4964 ± 1505 ng/ml	5132 ± 1198 ng/ml	7310 ± 1704 ng/ml
ASC24h (moyenne ± É.T.)	62 289 ± 16 234 ng·h/ml	61 112 ± 13 790 ng·h/ml	92 116 ± 29 241 ng·h/ml
Cmin (moyenne ± É.T.)	1248 ± 542 ng/ml	1075 ± 594 ng/ml	1473 ± 1141 ng/ml

Chez les femmes recevant du darunavir/ritonavir à raison de 600 mg/100 mg deux fois par jour pendant le deuxième trimestre de la grossesse, les valeurs intra-individuelles moyennes pour la C_{max}, l'ASC_{12h} et la Cmin du darunavir total étaient respectivement inférieures de 28%, 26% et 26% par rapport au post-partum ; pendant le troisième trimestre de la grossesse, les valeurs de la C_{max}, de l'ASC_{12h} et de la Cmin du darunavir total étaient respectivement inférieures de 18%, 16% et supérieures de 2% par rapport aux valeurs post-partum.

Chez les femmes recevant du darunavir/ritonavir à raison de 800/100 mg une fois par jour pendant le deuxième trimestre de la grossesse, les valeurs intra-individuelles moyennes pour la C_{max}, l'ASC_{24h} et la C_{min} du darunavir total étaient respectivement inférieures de 33%, 31% et 30% par rapport au post-partum ; pendant le troisième trimestre de la grossesse, les valeurs de la C_{max}, l'ASC_{24h} et la C_{min} du darunavir total étaient respectivement inférieures de 29%, 32% et 50% par rapport aux post-partum.

5.3 Données de sécurité préclinique

Darunavir

Les études de toxicologie chez les animaux ont été réalisées à des expositions allant jusqu'à des niveaux d'exposition clinique avec le darunavir seul, chez des souris, des rats et des chiens, et en combinaison avec le ritonavir chez des rats et des chiens.

Dans les études de toxicologie à doses répétées chez des souris, des rats et des chiens, le traitement par le darunavir n'a eu que des effets limités. Chez les rongeurs, les organes cibles identifiés étaient le système hématopoïétique, le système de coagulation du sang, le foie et la thyroïde. Une diminution variable mais limitée des paramètres des globules rouges (GR) a été observée, ainsi qu'une augmentation du temps de thromboplastine partielle activée.

Des changements ont été observés dans le foie (hypertrophie des hépatocytes, vacuolisation, augmentation des enzymes hépatiques) et la thyroïde (hypertrophie folliculaire). Chez le rat, la combinaison de darunavir et de ritonavir a entraîné une légère augmentation de l'effet sur les paramètres des GR, du foie et de la thyroïde et une augmentation de l'incidence de la fibrose des îlots dans le pancréas (chez les rats mâles uniquement) par rapport au traitement par le darunavir seul. Chez les chiens, aucune observation majeure relative à la toxicité et aucun organe cible n'ont été identifiés jusqu'à une exposition équivalente à l'exposition clinique à la dose recommandée.

Dans une étude sur des rats, le nombre de corps jaunes et d'implantations a diminué en présence d'une toxicité maternelle.

Par ailleurs, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé avec un traitement par darunavir allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour et des niveaux d'exposition inférieurs (ASC-0,5 fois) à ceux observés chez les humains à la dose cliniquement recommandée. Jusqu›aux mêmes doses, il n›y a pas eu de tératogénicité avec le darunavir chez les rats et les lapins lorsqu›ils étaient traités par darunavir seul ou chez les souris lorsqu›elles étaient traitées par darunavir en combinaison avec le ritonavir. Les niveaux d›exposition étaient inférieurs à ceux obtenus avec la dose recommandée chez les humains. Lors d›une évaluation sur le développement prénatal et postnatal des rats le darunavir avec ou sans ritonavir a provoqué une réduction transitoire du gain de poids corporel de la progéniture pré-sevrage et il y a eu un léger retard dans l›ouverture des yeux et des oreilles. Le darunavir en combinaison avec le ritonavir a entraîné une réduction du nombre de petits qui ont présenté une réaction de sursaut au jour 15 de la lactation et a réduit le taux de survie des petits pendant la lactation. Ces effets peuvent être secondaires à l›exposition des ratons à la substance active via le lait et / ou à la toxicité maternelle. Aucune fonction post-sevrage n›a été affectée par le darunavir seul ou en combinaison avec le ritonavir. Chez les rats juvéniles recevant du darunavir jusqu›aux jours 23 à 26, une augmentation de la mortalité a été observée avec des convulsions chez certains animaux. L›exposition dans le plasma, le foie et le cerveau était considérablement plus élevée que chez les rats adultes après des doses comparables en mg/kg entre le 5eme et 11eme jour de vie. Après 23 jours de vie, l›exposition était comparable à celle chez les rats adultes. L'exposition accrue était probablement due, au moins en partie, à l'immaturité des enzymes métabolisant le médicament chez les animaux juvéniles. Aucune mortalité liée au traitement n›a été constatée chez les rats juvéniles ayant reçu une dose de 1000 mg/kg de darunavir (dose unique) au jour 26 ou une dose de 500 mg/kg (doses répétées) du 23eme au 50eme jour de vie, et les expositions et le profil de toxicité étaient comparables à ceux observés chez les rats adultes.

Le potentiel cancérigène du darunavir a été évalué par administration par gavage oral à des souris et des rats pendant une durée maximale de 104 semaines. Des doses quotidiennes de 150, 450 et 1000 mg/kg ont été administrées à des souris et des doses de 50, 150 et 500 mg/kg ont été administrées à des rats.

Des augmentations liées à la dose de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires ont été observées chez les mâles et les femelles des deux espèces. Des adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde ont été observés chez les rats mâles. L'administration de darunavir n'a provoqué aucune augmentation statistiquement significative de l'incidence d'autres néoplasmes bénins ou malins chez les souris ou les rats. Les tumeurs hépatocellulaires et thyroïdiennes observées chez les rongeurs sont considérées comme ayant une pertinence limitée pour les humains. L'administration répétée de darunavir à des rats a provoqué l'induction des enzymes microsomiques hépatiques et l›élimination accrue des hormones thyroïdiennes, qui prédisposent les rats, mais pas les humains, aux néoplasmes de la thyroïde. Aux doses testées les plus élevées, les expositions systémiques (sur la base de l'ASC) au darunavir étaient entre 0,4 et 0,7 fois (souris) et 0,7 et 1 fois (rats), par rapport à celles observées chez les humains aux doses thérapeutiques recommandées.

Après 2 ans d'"administration de darunavir à des expositions égales ou inférieures à l'exposition humaine, des changements rénaux ont été observés chez les souris (néphrose) et les rats (néphropathie progressive chronique). Le darunavir n'était ni mutagène ni génotoxique dans une série d'essais in vitro et in vivo, incluant le test de mutation réverse sur bactéries (Ames), le test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains et le test du micronoyau in vivo chez la souris.

Ritonavir

Les études sur la toxicité des doses répétées chez les animaux ont identifié des principaux organes cibles comme le foie, la rétine, la glande thyroïde et les reins. Les changements hépatiques impliquant des éléments hépatocellulaires, biliaires et phagocytaires et étaient accompagnés d'une augmentation des enzymes hépatiques. L'hyperplasie de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et la dégénérescence rétinienne ont été observées dans toutes les études portant sur les rongeurs qui ont été menées avec le ritonavir, mais n'ont pas été observées chez les chiens.

Des signes ultrastructuraux suggèrent que ces changements rétiniens peuvent être secondaires à la phospholipidose. Tous les changements de la thyroïde étaient réversibles à l'arrêt du ritonavir. Des changements rénaux, y compris une dégénérescence tubulaire, une inflammation chronique et une protéinurie, ont été observés chez des rats et sont perçus comme étant attribuables à une maladie spontanée spécifique à l'espèce.

La toxicité développementale observée chez les rats (embryoléthalité, diminution du poids corporel fœtal et retards de l'ossification et changements viscéraux, y compris descente testiculaire retardée) s'est produite principalement à une posologie toxique pour la mère. La toxicité développementale chez les lapins (embryoléthalité, diminution de la taille des portées et diminution des poids fœtaux) s'est produite à une posologie toxique pour la mère.

Le ritonavir n'a pas été jugé mutagène ou clastogénique dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris le test de mutation bactérienne inverse d'Ames utilisant *S. typhimurium* et *E. coli*, le test du lymphome de souris, le test du micronoyau de souris et les tests sur les aberrations chromosomiques des lymphocytes humains.

Les études de cancérogénicité à long terme avec le ritonavir chez des souris et des rats ont révélé un potentiel tumorigénique spécifique à ces espèces mais il est considéré comme étant sans importance pour les humains.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline silicifiée
Crospovidone
Dioxyde de silice colloïdale
Stéarate de magnésium
Crospovidone
Monolaurate de sorbitanne
Hypromellose
Phosphate de calcium dibasique anhydre
Phosphate de calcium dibasique déshydraté
Stéarylfumarate de sodium
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Mannitol

Enrobage :

Hypromellose
Dioxyde de titane
Macrogol/PEG
Hydroxypropyl cellulose
Oxyde de fer jaune
Talc
Silice colloïdale anhydre
Polysorbate

PRÉSENTATION :

Les Comprimés de Darunavir et Ritonavir 400 mg / 50 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, en forme de capsule, à bords biseautés, biconvexes, portant l'inscription « H » d'un côté et « D8 » de l'autre.

Emballage :

Bouteille en PEHD de 30, 60 et 120 comprimés

Conservation : Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C. Protéger de l'humidité.

Catégorie de distribution : Préparation de Prescription (P.P)

Classification pharmacologique : 7.13 Antiviraux

Numéro d'enregistrement au Zimbabwe : 2022/7.13/6283

Date de publication : Mars 2022

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

HETERO LABS LIMITED, INDE.

Fabriqué par :

HETERO
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana, INDE.