11413
Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/100mg
2070403

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/100mg

POM | **Schedule: S2** | **NS2** | **PP**
Prescription only medicine-List I

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 of 20 mm x 9 mm

side and 'DB' on the other side.

4. Clinical Particulars

4.1 Therapeutic Indications
Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/100mg 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-naive 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 × 10⁶cells/L (see sections 4.4 and 5.1).

Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/100mg is used for protease inhibitor-experienced patients when HIV-1 genotype testing is available. Darunavir resistance associated mutations include mutations in codons V11, V32, L32F, I47V, I50V, 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-naive 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 × 10⁶cells/L (see section 4.1), the recommended dose of Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/100mg is:

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

Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/100mg 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/100mg 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/100mg with food as soon as possible. If more than 12 hours have passed after the time it is usually taken, patients should not take the missed dose but the patient should resume the usual dosing schedule.

If a patient vomits within 4 hours of taking Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/100mg , 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/100mg 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/100mg 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 therefore Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/100mg 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/100mg 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 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/100mg:

- 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
- colchicine, 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, ivabradine and simvastatin
- naloxegol
- pimozide, sertindole
- pethidine, piroxicam, propoxyphene

4.4 Special warnings and precautions for use

Protease inhibitor-experienced patients
When genotype 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 (RAMs) or HIV-1 RNA > 100 000 copies/mL or CD4+ cell count < 100 x 10⁶cells/L (see section 4.2). Only combinations with optimised background regimen with two or more nucleotide (or nucleoside) reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) should be 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) or 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 + other antiretroviral agents 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 therefore 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/100mg 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 4.3 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 inhibitor treatment was not interrupted or reinstituted 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, higher 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. 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 emerge 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 been observed 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
Etravirine: in combination with Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/100mg once daily may result in sub-optimal trough concentration of darunavir. If etravirine is to be used, darunavir/ritonavir should be dosed twice daily in combination with etravirine in treatment-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 α1-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 CYP3A 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 CYP2D9, CYP2C19 and CYP2D6 demonstrated an increase in exposure of 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 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 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. digoxin, statins, bosentan, 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 rifapentine.

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 and is given by 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 metabolization, interaction pathways, potential risks, and specific actions to take with regard to co-administration.

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

Medicines by therapeutic area	Interaction	Recommendations on co-administration
HIV ANTIRETROVIRALS		
Integrase strand transfer inhibitors		
Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Dolutegravir AUC ↓ Cmax ↓	Darunavir/ritonavir co-administered with dolutegravir can be used without dose adjustment.
Raltegravir	Some clinical studies suggest raltegravir may decrease darunavir and ritonavir concentrations.	The effect of raltegravir on darunavir plasma concentrations is unknown. Darunavir/ritonavir does not appear clinically relevant. Darunavir/ritonavir and raltegravir can be used without dose adjustments.
Nucleos(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	Darunavir AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ tenofovir AUC ↑ Cmax ↑ Cmin ↑ (Therefore 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 ↔ (≥ 200 mg/100 mg once daily)	The recommended dose of emtricitabine/tenofovir alafenamide 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 with abacavir, and emtricitabine, lamivudine and stavudine/ritonavir.	Darunavir/ritonavir can be used with these NRTIs without dose adjustment.
Non-nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)		
Etravirine	#Darunavir AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ etravirenz AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ (↑ effect/ risk from CYP3A inhibition of darunavir from CYP3A induction)	Clinical monitoring for central nervous system toxicity associated with increased exposure to etravirenz may be indicated when darunavir/ritonavir is given in combination with etravirenz. Etravirenz in combination with darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg once daily may result in sub-optimal darunavir Cmin. If etravirenz is to be used in combination with darunavir, it should be dosed twice daily when boosted (see section 4.4). Darunavir/ritonavir and etravirine 200 mg twice daily can be used without dose adjustments.
Efavirenz	#Darunavir AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ efavirenz AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑	Darunavir/ritonavir and efavirenz can be used without dose adjustments.
Nevirapine	#Darunavir: concentrations were expected to decrease 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 and ritonavir ↔ 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 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 additional 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		
Disopyramine Flecainide Lidocaine(systemic)Mexiletine Propafenone Amiodarone Bepridil Dronedarone hydrazine 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 development of resistance. Moreover, concomitant administration of rifampicin has been reported to cause severe hepatocellular reactions when used 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	Not studied. Co-administration with darunavir/ritonavir is expected to substantially increase exposure to dabigatran or ticagrelor.	Concomitant administration of darunavir/ritonavir with dabigatran or ticagrelor is contraindicated (see section 4.3).
Clopidogrel	Not studied. Co-administration of clopidogrel with darunavir/ritonavir is expected to decrease plasma concentrations of clopidogrel active metabolite, which may reduce the antiplatelet activity of clopidogrel.	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.
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	Not studied. Carbamazepine 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 should be reduced by as much as 25-50% in the presence of dose-stabilized 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 ↔	Darunavir/ritonavir can be used without dose adjustments.
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	Concomitant use of darunavir/ritonavir and these antidepressants may increase concentrations of the antidepressant. (CYP2D6 and 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 CYP3A.	Co-administration of domperidone with darunavir/ritonavir is contraindicated because risk of domperidone'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. 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 fluconazole should not exceed 200 mg.
Clotrimazole	Not studied. Concomitant systemic use of clotrimazole and darunavir/ritonavir is expected to decrease plasma concentrations of darunavir/ritonavir due to CYP3A inhibition. darunavir AUC/24h ↑ (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 concentrations, potentially prolong the QT interval.	Concomitant administration of boosted darunavir and halofantrine is not recommended. Halofantrine has a narrow therapeutic index with an increased risk of QT- prolongation at higher exposures.
Mefloquine	Coadministration may increase comedication exposure.	Caution and dose 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, patients should be counselled as quinine has a risk of QT prolongation. EGG monitoring is recommended.
ANTINEOPLASTICS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	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 Concomitant use of vinblastine or vincristine and darunavir/ritonavir is not recommended.
CORTICOSTEROIDS		
Corticosteroids primarily metabolised by CYP3A (including betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, dexamethasone (systemic))	Darunavir AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↓ fluticasone propionate AUC ↑ Cmin ↑ Cmax ↑ Other corticosteroids: 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 dependent 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 these corticosteroids is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid effects. Moreover, in case of withdrawal of corticosteroids, progressive dose reduction may have to be considered.
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/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 and elbasvir (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.
Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Darunavir and Ritonavir AUC ↓ Cmin ↓ Cmax ↑ 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 induction 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 AUC ↑↑ are substantially increased 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 ↑

Portuguese

1. **NOME DO MEDICAMENTO**
Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg

POM	Schedule: S2	NS2	PP

Medicamento apenas com receita - Lista I

2. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**
Cada comprimido revestido por película contém 433,640 mg de Etanolato de Darunavir equivalente a 400 mg de Darunavir e Ritonavir USP 50 mg.

Lista completa de excipientes, vide seção 6.1

3. **FORMA FARMACÊUTICA**
Comprimidos Revestidos por Película

Comprimidos revestidos por película amarelos, em forma de cápsula, biconvexos, com bordas chanfradas, gravados com 'H' em um lado e 'D8' no outro lado.

4. **Informações Clínicas**

4.1 Indicações terapêuticas
Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg é indicado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) em adultos e adolescentes com peso mínimo de 40 kg que:

- não foram previamente tratados com um inibidor da protease ('pacientes virgens de inibidores da protease', vide seção 4.2) ou
- foram previamente tratados com um inibidor da protease ('experiência com inibidor da protease'), mas não apresentam mutações associadas à resistência ao darunavir (vide abaixo) e que têm RNA do HIV-1 no plasma < 100 000 cópias/ml e contagem de células CD4+ ≥ 100 × 106 células/L (vide seções 4.4 e 5.1).

Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg é usado para pacientes com experiência com inibidores de protease quando o teste do genótipo HIV-1 está disponível. As mutações associadas à resistência ao Darunavir incluem: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

Ver a seção 4.4 para aconselhamento sobre o tratamento com darunavir/ritonavir em doentes com experiência com inibidores da protease quando o teste de genótipo não está disponível.

As diretrizes oficiais para o tratamento da infecção pelo HIV-1 (p.e., as da OMS) devem ser consideradas.

4.2 Posologia e Modo de Administração
A terapia deve ser iniciada por um profissional de saúde com experiência no tratamento da infecção pelo HIV.

Posologia

Pacientes com peso de pelo menos 40 kg
Em pacientes virgens de IP e em pacientes com experiência de IP sem mutações associadas à resistência ao darunavir e que têm RNA de HIV-1 plasmático < 100 000 cópias/ml e contagem de células CD4+ ≥ 100 × 10⁶ células/L (vide seção 4.1), a dose recomendada de Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg é:

2 comprimidos tomados uma vez ao dia coma refeição, por volta da mesma hora todos os dias.

Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg não são adequados para o tratamento de todos os outros pacientes com experiência em TARV ou se o teste do genótipo HIV-1 não estiver disponível.

Dose perdida
Se uma dose de Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg for omitida dentro de 12 horas do horário habitualmente tomado, os pacientes devem ser instruídos a tomar a dose de Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg com uma refeição o mais rápido possível. Se tiverem passados mais de 12 horas após a hora habitual de administração, a dose em falta não deve ser tomada e o doente deve retomar o esquema posológico habitual.

Se um paciente vomitar dentro de 4 horas após tomar Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg, o paciente deve tomar outra dose com uma refeição o mais rápido possível. Se o paciente vomitar mais de 4 horas após tomar o medicamento, o paciente não precisa de tomar outra dose.

Populações especiais

Idosos
A informação disponível nessa população é limitada e, por conseguinte, Darunavir e Ritonavir comprimidos 400 mg/50 mg devem ser utilizados com precaução nesse grupo etário (vide seções 4.4 e 5.2).

Disfunção hepática
Darunavir é metabolizado pelo sistema hepático. Não se recomenda o ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática leve (Child-Pugh Classe A) ou moderada (Child-Pugh Classe B); entretanto, Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg devem ser usados com cautela nesses pacientes. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com disfunção hepática grave. A disfunção hepática grave pode resultar em aumento da exposição ao darunavir e piora dos efeitos colaterais. Assim, Darunavir e Ritonavir comprimidos 400 mg/50 mg não devem ser utilizados em doentes com disfunção hepática grave (Child-Pugh Classe C) (vide seções 4.3, 4.4 e 5.2).

Disfunção renal
Não é necessário ajuste de dose para Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg em pacientes com disfunção renal (vide seções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg não é adequado para crianças com peso inferior a 40 kg. Poderão ser necessárias outras formulações de darunavir/ritonavir.

Darunavir/ritonavir não deve ser utilizado em crianças com menos de 3 anos de idade ou com peso inferior a 15 kg (vide seção 5.3).

Gravidez e pós-parto
Durante a gravidez e o pós-parto não é necessário ajuste de dose para darunavir/ritonavir. (vide seções 4.6 e 5.2).

Modo de administração
Os pacientes devem ser instruídos a tomar darunavir/ritonavir dentro de 30 minutos após uma refeição. O tipo de alimento não afeta a exposição ao darunavir (vide seção 5.2).

4.3 Contra-indicações
Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1 Pacientes com disfunção hepática grave (Classe C de Child-Pugh).

Tratamento concomitante com os medicamentos listados abaixo porque podem diminuir as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir, o que pode levar à perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência (vide seções 4.4 e 4.5). Os seguintes não devem ser usados com Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg:
- lopinavir/ritonavir.
- os indutores fortes do CYP3A, rifampicina e preparações à base de planta contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Darunavir potenciado com ritonavir inibe a eliminação de substâncias ativas que são altamente dependentes do CYP3A para depuração. Assim, o tratamento concomitante com medicamentos para os quais as concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a efeitos colaterais graves ou potencialmente fatais é contra-indicado (vide também seção 4.5). Essas substâncias ativas incluem:
- alfuzosina
- amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, ivabradina, propafenona, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- avanafil, sildenafil quando usado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, vardenafil
- cisaprida
- clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral e triazolam
- clozapina, lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindol
- colchicina quando usado em pacientes com disfunção renal ou hepática
- dabigatrana, ticagrelor
- dapoxetina
- domperidona
- derivados do ergot (p.e., dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
- ácido fusídico
- halofantrina, lumefantrina
- lomitapida, lovastatina e sinvastatina
- naloxegol
- neratinibe, venetoclax
- petidina, piroxicam, propoxifeno

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Pacientes com experiência em inibidores de protease
Quando o teste genotípico não é viável em pacientes com experiência com inibidores de protease, recomenda-se darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes ao dia. Outras formulações devem ser usadas; Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg não é adequado.

Transmissão
Embora a supressão viral eficaz com terapia antirretroviral reduza substancialmente o risco de transmissão sexual, pode permanecer um risco residual. As precauções para prevenir a transmissão devem ser tomadas de acordo com as diretrizes relevantes.

Aconselha-se a avaliação regular da resposta virológica. No cenário de falta ou perda de resposta virológica, deve ser realizado o teste de resistência.

Pacientes com experiência em terapia antirretroviral – dose única diária
Darunavir/ritonavir na dose de 800 mg/100 mg uma vez ao dia em pacientes com experiência em TARV não deve ser usado em pacientes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-RAMs) ou RNA do HIV-1 ≥ 100.000 cópias/ml ou contagem de células CD4+ < 100 × 106/L células (vide seção 4.2). Apenas as combinações com esquema de base otimizado com dois ou mais nucleotídeos (ou nucleosídeos) inibidores da transcriptase reversa (NRTIs) foram estudadas nessa população. Os dados são limitados em doentes com subtipos de HIV-1 diferentes de B (vide seção 5.1).

Idosos
Como as informações sobre o uso de darunavir/ritonavir em pacientes com 65 anos ou mais são limitadas, Darunavir e Ritonavir comprimidos 400 mg/50 mg devem ser usados com cautela em pacientes idosos, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática e de doença concomitante ou outra terapia (vide seções 4.2 e 5.2).

Reações cutâneas graves
Foram relatadas reações cutâneas graves, que podem ser acompanhadas de febre e elevação das transaminases. DRESS (erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos) e síndrome de Stevens-Johnson foram relatados raramente (< 0,1%) e durante a experiência pós-comercialização foram relatadas necrólise epidérmica tóxica e pustulose exantemática generalizada aguda. Os sintomas podem incluir erupção cutânea grave ou erupção acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou articulares, bolhas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e eosinofilia (vide também seção 4.8). Darunavir e Ritonavir comprimidos 400 mg/50 mg devem ser descontinuados imediatamente se surgirem sinais ou sintomas de reações cutâneas graves.

A erupção cutânea ocorreu mais frequentemente em doentes com experiência de tratamento a receber regimes contendo darunavir/ritonavir + raltegravir comparativamente a doentes a receber darunavir/ritonavir sem raltegravir ou raltegravir sem darunavir (vide seção 4.8).

Darunavir contém uma porção de sulfonamida. Darunavir e Ritonavir comprimidos 400 mg/50 mg devem ser usados com cautela em pacientes com alergia a sulfonamidas.

Hepatotoxicidade
Hepatite induzida por substâncias (p.e., hepatite aguda, hepatite citolítica) foi relatada em 0,5% dos pacientes recebendo terapia antirretroviral combinada com darunavir/ritonavir. Os doentes com disfunção hepática, incluindo hepatite B ou C crónica ativa, têm um risco aumentado de anomalias da função hepática, incluindo reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapia antiviral concomitante para hepatite B ou C, consulte também a informação do produto relevante para esses medicamentos.

Devem ser realizados os testes laboratoriais apropriados antes de iniciar a terapia com darunavir/ritonavir e os pacientes devem ser monitorados durante o tratamento. O aumento do monitoramento de AST/ALT deve ser considerado em pacientes com hepatite crônica subjacente, cirrose ou em pacientes que apresentam elevações de transaminases pré-tratamento, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com darunavir/ritonavir. Se houver evidência de disfunção hepática nova ou piora (incluindo elevação clinicamente significativa das enzimas hepáticas e sintomas como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, sensibilidade hepática, hepatomegalia) em pacientes usando darunavir/ritonavir, a interrupção ou descontinuação do tratamento deve ser considerada prontamente.

Disfunção hepática
A segurança e eficácia de darunavir não foram estabelecidas em pacientes com distúrbios hepáticos graves e Darunavir e Ritonavir comprimidos 400 mg/50 mg é, portanto, contra-indicado em pacientes com disfunção hepática grave. Devido a um aumento nas concentrações plasmáticas de darunavir não ligado, esse medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com disfunção hepática ligeira ou moderada (vide seções 4.2, 4.3 e 5.2).

Disfunção renal
Não são necessárias precauções especiais ou ajuste de dose para Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg em pacientes com disfunção renal. Como o darunavir e o ritonavir se ligam fortemente às proteínas plasmáticas, é improvável que sejam significativamente removidos por hemodiálise ou diálise peritoneal. Portanto, não são necessárias precauções especiais ou ajustes de dose nesses doentes (vide seções 4.2 e 5.2).

Pacientes com hemofilia
Houve relatos de aumento do sangramento, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose em pacientes com hemofilia tipo A e B tratados com inibidores de protease. Em alguns pacientes foi administrado fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores de protease foi continuado ou reintroduzido se o tratamento tivesse sido descontinuado. Foi sugerida uma relação causal, mas o mecanismo de ação não foi elucidado. Os pacientes com hemofilia devem, portanto, ser alertados sobre a possibilidade de aumento do sangramento.

Peso, lipídios e glicose no sangue
O peso e os níveis de lipídios e glicose no sangue podem aumentar durante a terapia antirretroviral. Tais mudanças podem, em parte, estar ligadas ao controle da doença e ao estilo de vida. Para os lipídios, existem evidências de um efeito do tratamento, enquanto para o ganho de peso não existem evidências fortes relacionando com qualquer tratamento específico. Para a monitorização dos lipídios e glicose sanguíneos consulte as diretrizes de tratamento do HIV estabelecidas. Os distúrbios lipídicos devem ser tratados conforme clinicamente apropriado.

Osteonecrose
Foram relatados casos de osteonecrose particularmente em pacientes com doença avançada por HIV ou exposição prolongada à terapia antirretroviral combinada. A etiologia é considerada multifatorial (incluindo uso de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave, índice de massa corporal elevado). Os doentes devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico se tiverem aflições e dores nas articulações, rigidez nas articulações ou dificuldade de movimento.

Infecções oportunistas
Os pacientes que recebem darunavir ou qualquer outra terapia antirretroviral podem continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção do HIV. Portanto, os pacientes devem permanecer sob observação clínica frequente por prestadores de cuidados de saúde experientes nessas doenças associadas à infecção pelo HIV.

Síndrome inflamatória de reconstituição imune
No início da terapia antirretroviral combinada (TARC) em pacientes com deficiência imune grave, pode ocorrer uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e podem causar condições clínicas graves ou agravar os sintomas. Normalmente, essas reações ocorrem nas primeiras semanas ou meses após o início da TARC. Exemplos relevantes são retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas ou focais e pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conhecido como *Pneumocystis carinii*). Qualquer sintoma inflamatório deve ser avaliado e tratado quando necessário. Além disso, ocorreu reativação de herpes simplex e herpes zoster em estudos clínicos com darunavir/ritonavir.

Também foram relatadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e hepatite autoimune) no cenário de reconstituição imune; porém, o tempo de início é mais variável e esses eventos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (vide seção 4.8).

Interações com medicamentos
Efavirenz em combinação com Darunavir e Ritonavir comprimidos 400 mg/50 mg uma vez ao dia pode resultar em concentração de darunavir abaixo do ideal. Se for necessário utilizar efavirenz, recomenda-se darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia em doentes com experiência de inibidores da protease do HIV (vide seção 4.2).

Foram relatadas interações medicamentosas fatais e com risco de vida em pacientes tratados com colchicina e fortes inibidores de CYP3A e glicoproteína-P (P-gp; vide seções 4.3 e 4.5).

O darunavir liga-se predominantemente à α1-glicoproteína ácida. Essa ligação à proteína dependente da concentração sendo indicativa de saturação da ligação. Portanto, existe um potencial para deslocamento de proteínas de medicamentos que se ligam fortemente à α1-glicoproteína ácida (vide seção 4.5).

4.5 Interações
Os estudos de interação medicamentosa foram realizados apenas em adultos.

Darunavir e ritonavir são inibidores de CYP3A, CYP2D6 e P-gp. A coadministração de darunavir/ritonavir com medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A ou CYP2D6 ou transportados pela P-gp pode aumentar a exposição sistêmica a esses medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar seu efeito terapêutico e as reações adversas.

A coadministração de darunavir/ritonavir com medicamentos que possuem metabólito(s) ativo(s) formado(s) pelo CYP3A4 pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas desse(s) metabólito(s) ativo(s), levando potencialmente à perda de seu efeito terapêutico (consulte a tabela de interações abaixo).

O darunavir liga-se predominantemente à α1-glicoproteína ácida. Essa ligação à proteína dependente da concentração sendo indicativa de saturação da ligação. Portanto, existe um potencial para deslocamento de proteínas de medicamentos que se ligam fortemente à α1-glicoproteína ácida.

Foram relatadas interações medicamentosas fatais e com risco de vida em pacientes tratados com colchicina e fortes inibidores de CYP3A e glicoproteína-P (P-gp). O darunavir com ritonavir em dose baixa não deve ser combinado com medicamentos altamente dependentes do CYP3A para depuração e para os quais o aumento da exposição sistêmica está associado a acontecimentos graves ou com risco de vida (índice terapêutico estreito) (vide seção 4.3).

Um estudo clínico usando um cocktail de medicamentos que são metabolizados pelos citocromos CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 demonstrou um aumento na atividade de CYP2C9 e CYP2C19 e inibição da atividade de CYP2D6 na presença de darunavir/ritonavir, o que pode ser atribuído à presença de doses baixas de ritonavir. A coadministração de darunavir/ritonavir com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2D6 (tais como flecainida, propafenona e metoprolol) pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e as reações adversas. A coadministração de darunavir/ritonavir e medicamentos metabolizados principalmente pelo CYP2C9 (como a varfarina) e CYP2C19 (como a metadona) pode diminuir a exposição sistêmica a esses medicamentos, o que pode diminuir ou encurtar o seu efeito terapêutico.

Embora o efeito sobre o CYP2C8 só tenha sido estudado *in vitro*, a coadministração de darunavir/ritonavir e medicamentos primariamente metabolizados pelo CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona e repaglinida) pode diminuir a exposição sistêmica a esses medicamentos, o que pode diminuir ou encurtar o seu efeito terapêutico.

Ritonavir inibe os transportadores de glicoproteína-P, OATP1B1 e OATP1B3, e a coadministração com substratos destes transportadores pode aumentar as concentrações plasmáticas destes compostos (p.e., etexilato de dabigatrano, digoxina, estatinas e bosentano; vide tabela abaixo).

Medicamentos que afetam a exposição ao darunavir/ritonavir
O darunavir e o ritonavir são metabolizados pelo CYP3A. Prevê-se que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A aumentem a depuração de darunavir e ritonavir, resultando em concentrações plasmáticas mais baixas destes compostos, levando à perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência (vide seções 4.3). Os indutores do CYP3A contraindicados incluem rifampicina, erva de São João e lopinavir.

A coadministração de darunavir/ritonavir com outros medicamentos que inibem o CYP3A pode diminuir a depuração de darunavir e ritonavir, o que pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir. Os inibidores potentes do CYP3A devem ser coadministrados somente se clinicamente vitais e devem ser tomadas precauções para garantir níveis efetivos de darunavir; essas interações são descritas na tabela abaixo (p.e., indinavir, azóis sistêmicos como cetoconazol e clotrimazol).

Tabela de interações
As interações entre darunavir/ritonavir e medicamentos antirretrovirais e não antirretrovirais estão listadas na tabela abaixo. A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético baseia-se no intervalo de confiança de 90% da razão da média geométrica dentro de ( ), abaixo (↓) ou acima (↑) da faixa de 80-125%.

Vários estudos de interação (indicados por # na tabela abaixo) utilizaram doses de darunavir inferiores às recomendadas ou um regime posológico diferente (vide seção 4.2 Posologia). Os efeitos dos medicamentos coadministrados podem, portanto, ser subestimados e o monitoramento clínico da segurança pode ser indicado.

A lista abaixo de exemplos de interações medicamentosas não é abrangente e, portanto, devem ser consultadas as informações do produto para cada medicamento coadministrado com Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg para obter informações sobre a via de metabolismo, vias de interação, riscos potenciais, e ações específicas a serem tomadas em relação à coadministração.

Tabela : 1 Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg

Medicamentos	Alterações	Recomendações sobre a coadministração
ANTIRRETROVIRAIS DO HIV		
Inibidores de transferência da cadeia da integrase		
Dolutegravir	Darunavir ↔ Dolutegravir AUC ↓ Cmáx ↓	Darunavir/ritonavir coadministrado com dolutegravir pode ser usado sem ajuste de dose.
Raltegravir	Alguns estudos clínicos sugerem que o raltegravir pode diminuir modestamente as concentrações plasmáticas de darunavir.	O efeito de raltegravir nas concentrações plasmáticas de darunavir não parece clinicamente relevante. Darunavir/ritonavir e raltegravir podem ser usados sem ajustes de dose.
Inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (INTRs)		
Didanosina	Darunavir AUC ↔ Cmín ↔ Cmáx ↔ didanosina AUC ↓ Cmáx ↓	Darunavir/ritonavir e didanosina podem ser usados sem ajustes de dose. A didanosina deve ser tomada com o estômago vazio, portanto, deve ser tomada 1 hora antes ou 2 horas após darunavir/ ritonavir administrado com alimentos.
Tenofovir disoproxil	Darunavir AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑ tenofovir AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑ (↑tenofovir do efeito no transporte de MDR-1 nos túbulos renais)	O monitoramento da função renal pode ser indicado quando darunavir/ritonavir é administrado em combinação com tenofovir, particularmente em pacientes com doença renal ou sistêmica subjacente, ou em pacientes tomando agentes nefrotóxicos.
Emtricitabina/ tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida é de 200 mg/10 mg uma vez ao dia quando usado com darunavir/ritonavir.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	Não estudado. Com base nas vias de eliminação da zidovudina, emtricitabina, estavudina e lamivudina, que são excretadas principalmente por via renal, e do abacavir cujo metabolismo não é mediado pelo CYP450, não são esperadas interações entre estes medicamentos e darunavir/ritonavir.	Darunavir/ritonavir pode ser usado com esses INTRs sem ajuste de dose.
Inibidores não nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (INNTRs)		
Efavirenz	#Darunavir AUC ↓ Cmín ↓ Cmáx ↓ efavirenz AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑ (↑ efavirenz da inibição do CYP3A) (↓ darunavir da indução do CYP3A)	A monitorização clínica da toxicidade do sistema nervoso central associada ao aumento da exposição ao efavirenz pode ser indicada quando darunavir/ritonavir é administrado em combinação com efavirenz. Efavirenz em combinação com darunavir/ritonavir comprimidos 800 mg/100 mg uma vez ao dia pode resultar em Cmín de darunavir abaixo do ideal. Se for utilizado efavirenz, deve ser utilizado o regime de darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia (vide seção 4.4).
Etravirina	Darunavir AUC ↑ Cmín ↔ Cmáx ↔ etravirina AUC ↓ Cmín ↓ Cmáx ↓	Darunavir/ritonavir e etravirina 200 mg duas vezes por dia podem ser usados sem ajustes de dose.
Nevirapina	#Darunavir: as concentrações foram consistentes com os dados históricos nevirapina AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑ (↑ nevirapina da inibição do CYP3A)	Darunavir/ritonavir e nevirapina podem ser usados sem ajustes de dose.
Rilpivirina	Darunavir AUC ↔ Cmín ↓ Cmáx ↔ rilpivirina AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑	Darunavir/ritonavir e rilpivirina podem ser usados sem ajustes de dose.
Inibidores da protease (IPs) do HIV - sem dose baixa de ritonavir adicional†		
Atazanavir	#Darunavir AUC ↔ Cmín ↔ Cmáx ↔ atazanavir AUC ↔ Cmín ↑ Cmáx ↓	Darunavir/ritonavir e atazanavir podem ser usados sem ajustes de dose.
Indinavir	#Darunavir AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑ indinavir AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↔	Quando usado em combinação com darunavir/ritonavir, a dose de indinavir pode ser reduzida de 800 mg duas vezes ao dia para 600 mg duas vezes ao dia para controlar os efeitos colaterais.
Saquinavir	#Darunavir AUC ↓ Cmín ↓ Cmáx ↓ saquinavir AUC ↓ Cmín ↓ Cmáx ↓	Não é recomendado combinar darunavir/ritonavir com saquinavir.
Inibidor da protease (IP) do HIV – com coadministração de dose baixa de ritonavir†		
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia	Darunavir AUC ↓ Cmín ↓ Cmáx ↓ lopinavir AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↓	Devido a uma diminuição de 40% na exposição de darunavir, não foram estabelecidas doses apropriadas da combinação. Assim, o uso concomitante de darunavir/ritonavir e o medicamento combinado lopinavir/ritonavir é contra-indicado (vide seção 4.3).
ANTAGONISTA DE CCR5		
Maraviroc	As concentrações de darunavir, ritonavir foram consistentes com os dados históricos maraviroc AUC ↑ Cmáx ↑	A dose de maraviroc deve ser de 150 mg duas vezes ao dia quando coadministrado com darunavir/ritonavir
ANTAGONISTA DO RECEPTOR ADRENÉRGICO α1		
Alfuzosina	Espera-se que darunavir/ritonavir aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina (inibição do CYP3A).	A coadministração de darunavir/ritonavir e alfuzosina é contraindicada (vide seção 4.3).
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistêmica) Mexiletina Propafenona Amiodarona Bepridil Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina	Não estudado. Espera-se que darunavir/ritonavir aumente as concentrações plasmáticas destes medicamentos. (inibição de CYP3A e CYP2D6)	Recomenda-se precaução e monitorização da concentração terapêutica, se disponível, para estes medicamentos quando administrados concomitantemente com darunavir/ritonavir. A coadministração de darunavir/ritonavir com amiodarona, bepridil, dronedarona, ivabradina, quinidina ou ranolazina é contraindicada (vide seção 4.3).
Digoxina	Digoxina AUC ↑ Cmáx ↑ (↑ digoxina da provável inibição de P-gp)	Como a digoxina tem um índice terapêutico estreito, recomenda-se que a menor dose possível de digoxina seja inicialmente prescrita para pacientes tomando darunavir/ritonavir. A dose de digoxina deve ser cuidadosamente titulada para obter o efeito clínico desejado enquanto se avalia o estado clínico geral do paciente.
ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina	#Darunavir AUC ↓ Cmín ↑ Cmáx ↓ claritromicina AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑ (↑ claritromicina da inibição do CYP3A e possível inibição da P-gp)	Deve-se ter cuidado quando a claritromicina é combinada com darunavir/ritonavir. Para pacientes com disfunção renal, a informação do produto da claritromicina deve ser consultada para a dose recomendada.
Rifamicinas		
Rifampicina Rifapentina	Não estudado. A rifapentina e a rifampicina são fortes indutores do CYP3A e diminuem as concentrações de outros inibidores da protease, o que pode resultar em falha virológica e desenvolvimento de resistência (indução da enzima CYP450). Durante as tentativas de ultrapassar a diminuição da exposição aumentando a dose de outros inibidores da protease com ritonavir em dose baixa, observou-se uma elevada frequência de reações hepáticas com a rifampicina.	A associação de rifampicina e darunavir/ritonavir é contra-indicada (vide seção 4.3). A combinação de rifapentina e darunavir/ritonavir não é recomendada.
Rifabutina	Darunavir AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑ rifabutina AUC ↑ Cmáx ↔ (A rifabutina é um indutor e substrato do CYP3A.)	É necessária uma redução da dose de rifabutina em 75% da dose usual de 300 mg/dia (para 150 mg em dias alternados) e aumento do monitoramento de eventos adversos relacionados à rifabutina em pacientes recebendo darunavir/ritonavir. Em caso de efeitos secundários, deve considerar-se um novo aumento do intervalo posológico da rifabutina e a monitorização dos níveis de rifabutina. Com base no perfil de segurança de darunavir/ritonavir, o aumento da exposição ao darunavir na presença de rifabutina não justifica um ajuste de dose para darunavir/ritonavir.
ANTICOAGULANTES/INIBIDORES DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA		
Apixabana Edoxabana Rivaroxabana	Não estudado. A coadministração de darunavir/ritonavir com esses anticoagulantes pode aumentar as concentrações do anticoagulante e aumentar o risco de sangramento. (inibição de CYP3A e P-gp)	O uso de darunavir/ritonavir e desses anticoagulantes não é recomendado.
Dabigatrana, Ticagrelor Clopidogrel	Não estudado. A coadministração com darunavir/ritonavir pode aumentar substancialmente a exposição a dabigatrana ou ticagrelor. Não estudado. Espera-se que a coadministração de clopidogrel com darunavir/ritonavir diminua a concentração plasmática do metabólito ativo clopidogrel, o que pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidogrel.	A administração concomitante de darunavir/ritonavir com dabigatrana ou ticagrelor é contra-indicada (vide seção 4.3). A coadministração de clopidogrel com darunavir/ritonavir não é recomendada. Recomenda-se o uso de antiplaquetários não afetados pela inibição ou indução do CYP (p.e., prasugrel).
Varfarina	Não estudado. As concentrações de varfarina podem ser afetadas quando coadministradas com darunavir/ritonavir.	Recomenda-se que a razão normalizada internacional (INR) seja monitorada quando a varfarina é combinada com darunavir/ ritonavir.
ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital Fenitoína	Não estudado. Prevê-se que o fenobarbital e a fenitoína diminuam as concentrações plasmáticas de darunavir/ritonavir (indução das enzimas CYP450)	Darunavir/ritonavir não deve ser usado em combinação com esses medicamentos.
Carbamazepina	Darunavir AUC ↔ Cmín ↓ Cmáx ↔ carbamazepina AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑	Não é recomendado o ajuste de dose de darunavir/ritonavir. Se darunavir/ritonavir e carbamazepina precisarem ser coadministrados, os pacientes devem ser monitorados quanto a eventos adversos relacionados à carbamazepina. As concentrações de carbamazepina devem ser monitoradas, se possível, e sua dose titulada para a resposta adequada. A dose de carbamazepina pode precisar de ser reduzida em 25–50% na presença de darunavir/ritonavir.
Clonazepam	Não estudado. A coadministração de darunavir/ritonavir com clonazepam pode aumentar as concentrações de clonazepam. (inibição do CYP3A)	Recomenda-se o monitoramento clínico ao coadministrar darunavir/ritonavir e clonazepam.
ANTIDEPRESSIVOS		
Paroxetina	#Darunavir AUC ↔ Cmín ↔ Cmáx ↔ paroxetina AUC ↓ Cmín ↓ Cmáx ↓	Se forem coadministrados antidepressivos com darunavir/ ritonavir, recomenda-se a titulação da dose do antidepressivo com base na avaliação da resposta antidepressiva. Além disso, os pacientes em dose estável de antidepressivos que iniciam o tratamento com darunavir/ritonavir devem ser monitorados quanto à resposta antidepressiva.
Sertralina	#Darunavir AUC ↔ Cmín ↓ Cmáx ↔ sertralina AUC ↓ Cmín ↓ Cmáx ↓	
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	O uso concomitante de darunavir/ ritonavir e esses antidepressivos pode aumentar as concentrações do antidepressivo. (inibição de CYP2D6 e CYP3A) inibição de CYP3A)	Recomenda-se o monitoramento clínico quando darunavir/ ritonavir é coadministrado com esses antidepressivos e pode ser necessário ajuste da dose do antidepressivo.
ANTIEMÉTICOS		
Domperidona	Não estudado. A domperidona é principalmente metabolizada pelo CYP3A4.	A coadministração de domperidona com darunavir/ritonavir é contraindicada porque o risco de eventos adversos cardíacos de domperidona pode ser aumentado.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol	Não estudado. Ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de voriconazol. (indução das enzimas CYP450)	O voriconazol não deve ser combinado com darunavir/ritonavir a menos que uma avaliação dos benefícios e riscos justifique o uso de voriconazol.
Cetoconazol	#Darunavir AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑ cetoconazol AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑	Justifica-se a precaução e recomenda-se o monitoramento clínico. Quando a coadministração for necessária, a dose diária de cetoconazol não deve exceder os 200 mg.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Não estudado. Darunavir pode aumentar as concentrações plasmáticas dos antifúngicos; fluconazol, isavuconazol, itraconazol ou posaconazol podem aumentar as concentrações de darunavir. (inibição de CYP3A e inibição da P-gp)	Justifica-se a precaução e recomenda-se o monitoramento clínico. Quando a coadministração for necessária, a dose diária de itraconazol não deve exceder os 200 mg.
Clotrimazol	Não estudado. O uso sistêmico concomitante de clotrimazol e darunavir/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir e clotrimazol. darunavir AUC24h ↑ (com base no modelo farmacocinético da população)	É necessária precaução e recomenda-se o monitoramento clínico, quando é necessária a coadministração de clotrimazol.
MEDICAMENTOS ANTIGOTA		
Colchicina	Não estudado. O uso concomitante de colchicina e darunavir/ritonavir pode aumentar a exposição à colchicina (inibição do CYP3A e P-gp).	A redução da dose de colchicina ou a interrupção do tratamento com colchicina é recomendada em pacientes com função renal e hepática normais se o tratamento com darunavir/ritonavir for necessário. Os doentes com compromisso renal ou hepático não devem receber colchicina com darunavir/ritonavir (vide as seções 4.3 e 4.4).
ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/lumefantrina	Darunavir AUC ↔ Cmín ↓ Cmáx ↔ arteméter e dihidroartemisinina AUC ↓ Cmín ↔ Cmáx ↓ lumefantrina AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑	A associação de darunavir e arteméter/lumefantrina é contraindicada devido ao aumento da exposição à lumefantrina.
Artemisinina	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação e pode ser necessário um ajuste de dose. Monitore o efeito clínico.	Pode ser necessário o ajuste de dose. Monitore o efeito clínico.
Halofantrina	Não estudado. A halofantrina é extensivamente metabolizada pelo CYP3A4. Espera-se que a inibição do metabolismo da halofantrina pelo ritonavir aumente a exposição à halofantrina, podendo potencialmente prolongar o intervalo QT.	A administração concomitante de darunavir potenciado e halofantrina está contra-indicada. A halofantrina tem um índice terapêutico estreito com um risco aumentado de prolongamento do intervalo QT em exposições mais elevadas.
Mefloquina	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Recomenda-se cautela e monitoramento rigoroso.
Proguanil	A coadministração pode diminuir a exposição ao proguanil.	A coadministração de atovaquona/proguanil deve ser evitada sempre que possível. Se for considerado clinicamente necessário, considere tomar atovaquona/proguanil com uma refeição rica em gordura para aumentar sua biodisponibilidade e aumentar a dosagem, se necessário.
Quinina	A coadministração pode aumentar a exposição à quinina.	Além disso, recomenda-se cautela, pois a quinina apresenta risco de prolongamento do intervalo QT. É recomendado o monitoramento por ECG.
ANTINEOPLÁSICOS		
Dasatinibe Nilotinibe Vinblastina Vincristina Everolimo Irinotecano	Não estudado. Espera-se que darunavir/ritonavir aumente as concentrações plasmáticas desses medicamentos antineoplásicos. (inibição do CYP3A)	As concentrações desses medicamentos podem aumentar quando administrados concomitantemente com darunavir/ ritonavir, resultando potencialmente em aumento de eventos adversos geralmente associados a esses agentes. Deve-se ter cautela ao combinar esses medicamentos antineoplásicos com darunavir/ritonavir O uso concomitante de everolimo ou irinotecano e darunavir/ ritonavir não é recomendado.
ANTIPSICÓTICOS		
Quetiapina	Não estudado. Devido à inibição do CYP3A por darunavir/ritonavir, espera-se que as concentrações dos antipsicóticos aumentem.	A administração concomitante de darunavir/ritonavir e quetiapina é contraindicada, pois pode aumentar a toxicidade relacionada à quetiapina. As concentrações aumentadas de quetiapina podem levar ao coma (vide a seção 4.3).
Perfenazina Risperidona Tioridazina Lurasidona Pimozida Sertindol	Não estudado. Espera-se que darunavir/ritonavir aumente as concentrações plasmáticas desses medicamentos antipsicóticos. (inibição de CYP3A, CYP2D6 e P-gp)	Pode ser necessário diminuir a dose desses antipsicóticos quando administrados concomitantemente com darunavir/ ritonavir. A administração concomitante de darunavir/ritonavir e lurasidona, pimozida ou sertindol é contraindicada (vide a seção 4.3).
BETABLOQUEADORES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Não estudado. Espera-se que darunavir/ritonavir aumente as concentrações plasmáticas desses betabloqueadores. (inibição do CYP2D6)	Recomenda-se o monitoramento clínico ao coadministrar darunavir/ritonavir com betabloqueadores. Deve ser considerada uma dose mais baixa do betabloqueador.
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Não estudado. Espera-se que darunavir/ritonavir aumente as concentrações plasmáticas dos bloqueadores dos canais de cálcio. (inibição de CYP3A e CYP2D6)	Recomenda-se a monitorização dos efeitos terapêuticos e adversos quando esses medicamentos são administrados concomitantemente com darunavir/ritonavir
CORTICOSTEROIDES		
Corticosteroides metabolizados principalmente pelo CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triancinolona, dexametasona (sistêmica))	Darunavir AUC ↓ Cmín↓ Cmáx ↓ propionato de fluticasona AUC ↑ Cmín↑ Cmáx ↑ Outros corticosteroides: interação não estudada. As concentrações plasmáticas desses medicamentos podem aumentar quando coadministrados com darunavir/ritonavir, resultando em concentrações séricas reduzidas de cortisol	A administração concomitante de darunavir/ritonavir e corticosteroides metabolizados pelo CYP3A (p.e., propionato de fluticasona ou outros corticosteroides inalatórios ou nasais) pode aumentar o risco de efeitos sistêmicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. A coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A não é recomendada, a menos que o benefício potencial do tratamento supere o risco, caso em que os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos sistêmicos dos corticosteroides. A redução da dose do corticosteroide deve ser considerada com monitoramento rigoroso dos efeitos locais e sistêmicos ou a mudança para um corticosteroide que não seja um substrato para CYP3A (p.e., beclometasona). Além disso, em caso de retirada dos corticosteroides, pode ser necessário prolongar a redução progressiva da dose.
RECEPTOR DE ENDOTELINA		
Bosentana	Não estudado. O uso concomitante de bosentana e darunavir/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de bosentana. Prevê-se que bosentana diminua as concentrações plasmáticas de darunavir/ritonavir (indução de CYP3A).	Quando administrado concomitantemente com darunavir/ ritonavir, o paciente deve ser monitorado quanto aos efeitos colaterais de bosentana.
ANTIVIRAIS DO VÍRUS DA HEPATITE C DE AÇÃO DIRETA		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir/ritonavir pode aumentar a exposição ao grazoprevir. (inibição de CYP3A e OATP1B)	A utilização concomitante de darunavir/ritonavir e elbasvir/ grazoprevir é contra-indicada (vide seção 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Darunavir/ritonavir pode aumentar a exposição a glecaprevir e pibrentasvir. (inibição de P-gp, BCRP e OATP1B1/3)	A coadministração de darunavir/ritonavir com glecaprevir/ pibrentasvir não é recomendada.
Dasabuvir+ ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	Darunavir Cmáx ↓ AUC ↓ Cmín↓ dasabuvir Cmáx ↔ AUC↔ Cmín↔ ombitasvir Cmáx ↔ AUC ↔ Cmín↔ paritaprevir Cmáx ↑ AUC ↑ Cmín ↑	Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg não devem ser usados porque o medicamento coadministrado já contém ritonavir.
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir	Darunavir Cmáx ↔ AUC↔ Cmín↔ ombitasvir Cmáx ↔ AUC ↔ Cmín↔ paritaprevir Cmáx ↑ AUC ↑ Cmín ↑	
Ledipasvir	Darunavir Cmáx ↔ AUC↔ Cmín↔ ledipasvir Cmáx ↑ AUC↑ Cmín ↑	Não é necessário ajuste de dose.
Sofosbuvir	darunavir Cmáx ↔ AUC ↔ Cmín ↔ sofosbuvir Cmáx ↑ AUC ↑ GS-331007 Cmáx ↔ AUC ↔	
Daclatasvir	Darunavir AUC: ↔ Cmáx : ↔ Cmín: ↔ daclatasvir AUC ↔ Cmáx ↔	Não é necessário ajuste de dose.
PRODUTOS FITOTERÁPICOS		
Erva de São João (*Hypericum perforatum*)	Não estudado. Prevê-se que Erva de São João diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir (indução de CYP450).	Darunavir/ritonavir não deve ser utilizado concomitantemente com produtos que contenham erva de São João (vide a seção 4.3). Se um paciente já estiver tomando erva de São João, interromper a erva de São João e, se possível, verificar os níveis virais. A exposição ao darunavir (e ritonavir) pode aumentar com a interrupção da erva de São João. O efeito indutor pode persistir por pelo menos 2 semanas após a interrupção da erva de São João.
INIBIDORES DA HMG CO-A REDUTASE		
Lovastatina Sinvastatina	Não estudado. Prevê-se que a lovastatina e a sinvastatina aumentem acentuadamente as concentrações plasmáticas quando coadministradas com darunavir/ritonavir.	Concentrações plasmáticas aumentadas de lovastatina ou sinvastatina podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise. A utilização concomitante de darunavir/ritonavir, com lovastatina e sinvastatina é, portanto, contra-indicada (vide a seção 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑	Quando se desejar administrar atorvastatina e darunavir/ ritonavir, recomenda-se iniciar com uma dose de atorvastatina de 10 mg uma vez por dia. Um aumento gradual da dose de atorvastatina pode ser adaptado à resposta clínica.
Pravastatina	Pravastatina AUC ↑ Cmáx ↑	Quando a administração de pravastatina e darunavir/ritonavir é necessária, recomenda-se iniciar com a menor dose possível de pravastatina e titular até o efeito clínico desejado enquanto monitora a segurança.
Rosuvastatina	Rosuvastatina AUC ↑ Cmáx ↑	Quando a administração de rosuvastatina e darunavir/ritonavir é necessária, recomenda-se iniciar com a menor dose possível de rosuvastatina e titular até o efeito clínico desejado enquanto monitora a segurança.
OUTRO AGENTE MODIFICADOR DE LIPÍDIOS		
Lomitapida	Espera-se que darunavir/ritonavir aumente a exposição de lomitapida quando coadministrado. (inibição do CYP3A)	A coadministração é contraindicada (vide a seção 4.3)
RECEPTOR H2		
Ranitidina	#Darunavir AUC ↔ Cmín ↔ Cmáx ↔	Darunavir/ritonavir pode ser coadministrado com ranitidina sem ajuste da dose.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolimo Tacrolimo Everolimo	Não estudado. A exposição a estes imunossupressores será aumentada quando coadministrados com darunavir/ ritonavir. (inibição do CYP3A)	Quando ocorrer coadministração deve ser feito o monitoramento terapêutico dos imunossupressores. O uso concomitante de everolimo e darunavir/ritonavir não é recomendado.
BETA-AGONISTAS INALADOS		
Salmeterol	Não estudado. O uso concomitante de salmeterol e darunavir/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de salmeterol.	O uso concomitante de salmeterol e darunavir/ritonavir não é recomendado. A combinação pode aumentar o risco de eventos adversos cardiovasculares de salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS OPIOIDES / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES		
Alfentanil	Não estudado. O metabolismo do alfentanil é mediado via CYP3A e pode ser inibido por darunavir/ ritonavir	O uso concomitante com darunavir/ritonavir pode requerer redução da dose de alfentanil e monitoramento de depressão respiratória prolongada ou retardada.
Metadona	R(-) metadona AUC ↓ Cmín ↓ Cmáx ↓	Não é necessário ajuste da dose de metadona ao iniciar a coadministração com darunavir/ritonavir. No entanto, pode ser necessário aumentar a dose de metadona quando administrada concomitantemente por período prolongado devido à indução do metabolismo pelo ritonavir. Portanto, o monitoramento clínico é recomendado, pois a terapia de manutenção pode precisar de ser ajustada em alguns pacientes.
Buprenorfina/naloxona	Buprenorfina AUC ↓ Cmín ↔ Cmáx ↓ norbuprenorfina AUC ↑ Cmín ↑ Cmáx ↑ naloxona AUC ↔ Cmáx ↔	A relevância clínica do aumento dos parâmetros farmacocinéticos da norbuprenorfina não foi estabelecida. O ajuste da dose de buprenorfina pode não ser necessário quando coadministrado com darunavir/ritonavir, mas recomenda-se monitoramento clínico cuidadoso quanto à toxicidade dos opioides.
Fentanil Oxicodona Tramadol	Darunavir/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas desses analgésicos. (inibição de CYP2D6 e/ou CYP3A)	Recomenda-se o monitoramento clínico ao coadministrar darunavir/ritonavir com esses analgésicos.
COMBINAÇÃO DE HORMONAS		
Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/20 µg uma vez ao dia) Etinilestradiol Noretindrona 35 µg/1 mg uma vez ao dia	Drospirenona AUC ↑ Cmáx ↑ etinilestradiol AUC ↓ Cmáx ↓ etinilestradiol AUC ↓ Cmín ↓ Cmáx ↓ noretindrona AUC ↓ Cmín ↓ Cmáx ↔	Quando darunavir é coadministrado com um produto contendo drospirenona, recomenda-se o monitoramento clínico devido ao potencial de hipercalemia. Recomendam-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando são coadministrados os contraceptivos à base de estrogênio com darunavir/ritonavir. Pacientes em uso de estrogênio como terapia de reposição hormonal devem ser monitorados clinicamente quanto a sinais de deficiência de estrogênio.
ANTAGONISTA DE OPIOIDE		
Naloxegol	Não estudado.	A coadministração de darunavir/ritonavir e naloxegol é contraindicada.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5		
Para o tratamento da disfunção erétil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	↑ Inibidores da PDE-5	A associação de avanafil e darunavir/ritonavir é contra-indicada (vide a seção 4.3). É necessária precaução no uso concomitante de outros inibidores da PDE-5 para o tratamento da disfunção eréctil com darunavir/ritonavir. Se for indicado o uso concomitante de darunavir/ritonavir com sildenafil, vardenafil ou tadalafil, recomenda-se uma dose única de sildenafil não superior a 25 mg em 48 horas, uma dose única de vardenafil não superior a 2,5 mg em 72 horas ou uma dose única de tadalafil não superior a 10 mg em 72 horas.
Para o tratamento da hipertensão arterial Sildenafil Tadalafil	Não estudado. O uso concomitante de sildenafil ou tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar e darunavir/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de sildenafil ou tadalafil. (inibição do CYP3A)	Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz de sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar coadministrada com darunavir/ritonavir. Existe um aumento do potencial de eventos adversos associados ao sildenafil (incluindo distúrbios visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). Assim, a coadministração de darunavir/ ritonavir e sildenafil utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar é contra-indicada (vide a seção 4.3). A coadministração de tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com darunavir/ritonavir não é recomendada.
INIBIDORES DA BOMBA		
Omeprazol	#Darunavir AUC ↔ Cmín ↔ Cmáx ↔	Darunavir/ritonavir pode ser coadministrado com inibidores da bomba de prótons sem ajuste da dose.
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam Zolpidem Midazolam	Não estudado. Os sedativos/ hipnóticos são extensivamente metabolizados pelo CYP3A. A coadministração com darunavir/ ritonavir pode causar um grande aumento na concentração desses medicamentos. Com base nos dados de outros inibidores do CYP3A, espera-se que as concentrações plasmáticas de midazolam sejam significativamente maiores quando midazolam é administrado por via oral com darunavir/ritonavir. Se midazolam parenteral for coadministrado com darunavir/ ritonavir, pode causar um grande aumento na concentração de midazolam. Os dados do uso concomitante de midazolam parenteral com outros inibidores de protease sugerem um possível aumento de 3 a 4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam.	Recomenda-se a monitorização clínica quando darunavir/ ritonavir coadministrado com esses sedativos/hipnóticos e deve ser considerada uma dose mais baixa dos sedativos/hipnóticos. Darunavir/ritonavir é contra-indicado com triazolam. Darunavir/ritonavir está contra-indicado com midazolam administrado por via oral (vide a seção 4.3); considerando que deve-se ter cuidado com a coadministração de darunavir/ ritonavir e midazolam parenteral. Se midazolam parenteral for coadministrado com darunavir/ ritonavir, deve ser feito em unidade de terapia intensiva ou ambiente similar, a qual garante o monitoramento clínico próximo e o tratamento médico apropriado em caso de depressão respiratória ou sedação prolongada. O ajuste da dose de midazolam deve ser considerado, especialmente se for administrada mais de uma dose de midazolam.
TRATAMENTO PARA EJACULAÇÃO PRECOCE		
Dapoxetina	Não estudado.	A coadministração de darunavir/ritonavir com dapoxetina é contraindicada.
MEDICAMENTOS UROLÓGICOS		
Fesoterodina Solifenacina	Não estudado.	Usar com cuidado. Monitorar as reações adversas à fesoterodina ou solifenacina; pode ser necessária a redução da dose de fesoterodina ou solifenacina.

\# Os estudos utilizaram doses de darunavir inferiores às recomendadas ou um regime posológico diferente (vide seção 4.2 Posologia).
† A eficácia e segurança da utilização de darunavir com 100 mg de ritonavir e quaisquer outros inibidores da protease (p.e., (fos) amprenavir e tipranavir) não foram estabelecidas em doentes com HIV. De acordo com as diretrizes de tratamento atuais, geralmente não se recomenda a terapia dupla com inibidores de protease.

4.6 Uso em populações especiais (como mulheres grávidas, lactantes, pacientes pediátricos, pacientes geriátricos etc.)

Gravidez
Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg podem ser usados durante a gravidez se clinicamente necessário. No entanto, é importante considerar que os medicamentos concomitantes podem diminuir ainda mais a exposição ao darunavir (vide seções 4.5 e 5.2).

Darunavir
Não existem estudos adequados e bem controlados sobre o resultado da gravidez com darunavir em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos na gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (vide seção 5.3).

Darunavir coadministrado com ritonavir em dose baixa deve ser usado durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o potencial risco.

Ritonavir
Um grande número de mulheres grávidas (correspondente a 6.100 nascidos vivos) foi exposto ao ritonavir durante a gravidez; desses, 2.800 natos vivos foram expostos durante o primeiro trimestre. Esses dados referem-se principalmente à exposição de ritonavir usado como reforço para inibidores de protease em terapia combinada. Não houve aumento na taxa de defeitos congênitos em comparação com as taxas dos sistemas de vigilância de defeitos congênitos baseados na população. Os dados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide seção 5.3).

Ritonavir interage com os contraceptivos orais. Portanto, durante o tratamento deve ser utilizado um método contraceptivo eficaz e seguro, alternativo.

Amamentação
Devem ser consultadas as recomendações atuais sobre HIV e amamentação (p.e., as da OMS) antes de aconselhar as pacientes sobre este assunto. As opções preferidas podem variar dependendo das circunstâncias locais.

Darunavir
Não se sabe se darunavir passa para o leite. Estudos em ratos mostram que o darunavir está presente no leite e em altas doses (1 g/kg/ dia) resultou em toxicidade.

Ritonavir
Ritonavir foi detectado no leite. Não há informações sobre os efeitos do ritonavir no lactente ou sobre os efeitos do medicamento na produção de leite.

Fertilidade
Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito de darunavir ou ritonavir na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos de darunavir ou ritonavir na fertilidade (vide seção 5.3).

4.7 Efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas
Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg não têm ou tem influência insignificante na habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, foram relatadas tonturas em alguns pacientes e devem ser consideradas quando se considera a capacidade do paciente de dirigir ou operar máquinas (vide seção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais comuns com darunavir/ritonavir são diarreia, náuseas, erupção cutânea, cefaleias e vómitos. As reações graves mais comuns são insuficiência renal aguda, enfarte do miocárdio, síndrome inflamatória de reconstituição imune, trombocitopenia, osteonecrose, diarreia, hepatite e pirexia.

Lista de reações adversas
As reações adversas são listadas por classe de sistema de órgãos (CSO) e frequência. Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Infecções e infestações
incomum herpes simples

Distúrbios do sangue e do sistema linfático
incomum trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
raro aumento da contagem de eosinófilos

Distúrbios do sistema imunológico
incomum síndrome inflamatória de reconstituição imune, hipersensibilidade (medicamentosa)

Distúrbios endócrinos
incomum hipotireoidismo, aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue

Distúrbios do metabolismo e nutrição
comumdiabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia incomumgota, anorexia, diminuição do apetite, diminuição do peso, aumento do apetite, aumento de
peso, hiperglicemia, resistência à insulina, diminuição da lipoproteína de alta densidade,
polidipsia, aumento da lactato desidrogenase no sangue

Distúrbios psiquiátricos
comuminsônia
incomum depressão, desorientação, ansiedade, distúrbios do sono, sonhos anormais, pesadelo, diminuição da libido
raro estado de confusão, humor alterado, inquietação

Distúrbios do sistema nervoso
comumcefaleia, neuropatia periférica, tontura
incomum letargia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, perturbação da atenção, diminuição da memória, sonolência
rara síncope, convulsão, ageusia

Distúrbios oculares
incomum hiperemia conjuntival, olho seco
rara distúrbio visual

Distúrbios do ouvido e labirinto
incomum vertigem

Distúrbios cardíacos
incomum infarto do miocárdio, angina pectoris, prolongamento do intervalo QT,
taquicardia raro infarto agudo do miocárdio, bradicardia sinusal, palpitações

Vasculopatias
incomum hipertensão, rubor

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino
incomum dispneia, tosse, epistaxe, irritação da garganta
rara rinorreia

Distúrbios gastrointestinais
muito comum diarreia
comum vómitos, náuseas, dor abdominal, aumento da amilase sanguínea, dispepsia, distensão abdominal, flatulência incomum pancreatite, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa, ânsia de vômito, boca seca, desconforto abdominal, obstipação, aumento da lipase, eructação, disestesia oral
rara estomatite, hematêmese, queilite, lábio seco, língua saburrosa

Distúrbios hepato-biliares
comum aumento da alanina aminotransferase
incomum hepatite, hepatite citolítica, esteatose hepática, hepatomegalia, aumento das transaminases, aumento do aspartato aminotransferase, aumento da bilirrubina sanguínea, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da gama-glutamiltransferase

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
comum erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e pruriginosa), prurido
incomum angioedema, erupção cutânea generalizada, dermatite alérgica, urticária, eczema, eritema, hiperidrose, suores noturnos, alopecia, acne, pele seca, pigmentação das unhas
rara DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite seborreica, lesão cutânea, xerodermia desconhecido necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática generalizada aguda

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
incomum mialgia, osteonecrose, espasmos musculares, fraqueza muscular, artralgia, dor nas extremidades, osteoporose, aumento da creatina fosfoquinase no sangue
rara rigidez musculoesquelética, artrite, rigidez articular

Distúrbios renais e urinários
incomum insuficiência renal aguda, insuficiência renal, nefrolitíase, aumento da creatinina sanguínea, proteinúria, bilirrubinúria, disúria, noctúria, polaciúria
rara diminuição da depuração renal da creatinina

Distúrbios do sistema reprodutor e da mama
incomum disfunção erétil, ginecomastia

Distúrbios gerais e condições no local da administração
comum astenia, fadiga
incomum pirexia, dor no peito, edema periférico, mal-estar, sensação de calor, irritabilidade, dor rara calafrios, sensação anormal, xerose

Descrição das reações adversas selecionadas

Erupção cutânea
Em ensaios clínicos, a erupção cutânea foi principalmente leve a moderada, ocorrendo frequentemente nas primeiras 4 semanas de tratamento e desaparecendo com a administração contínua. Em casos de reação cutânea grave, consulte o aviso na seção 4.4.
Durante o programa de desenvolvimento clínico de raltegravir em pacientes já tratados, a erupção cutânea, independentemente da causalidade, foi mais comum com regimes contendo darunavir + raltegravir em comparação com aqueles contendo darunavir sem raltegravir ou raltegravir sem darunavir. As erupções nos estudos clínicos foram ligeiras a moderadas e não resultaram na descontinuação da terapêutica (vide seção 4.4).

Parâmetros metabólicos
O peso e os níveis de lipídios e glicose no sangue podem aumentar durante a terapia antirretroviral. (vide seção 4.4).

Anormalidades musculoesqueléticas
Aumento da creatinofosfoquinase, mialgia, miosite e raramente rabdomiólise foram relatados com o uso de inibidores de protease, particularmente em combinação com INTRs.

Foram relatados casos de osteonecrose, particularmente em pacientes com fatores de risco, doença avançada por HIV ou exposição prolongada à terapia antirretroviral combinada (TARC). A frequência disso é desconhecida (vide seção 4.4).

Síndrome inflamatória de reconstituição imune
Em pacientes com deficiência imunológica grave no início da TARC, pode surgir uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais. Também foram relatadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e hepatite autoimune); porém, o tempo de início é mais variável e esses eventos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (vide seção 4.4).

Sangramento em pacientes hemofílicos
Ocorreram relatos de aumento de sangramento espontâneo em pacientes com hemofilia recebendo antirretrovirais inibidores da protease (vide seção 4.4).

População pediátrica
No geral, o perfil de segurança em pacientes pediátricos é semelhante ao de adultos.

Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B ou da hepatite C
Os doentes com hepatite B ou C a receber darunavir/ritonavir têm maior probabilidade de apresentar elevações das transaminases hepáticas iniciais e emergentes do tratamento do que aqueles sem hepatite viral crónica (vide seção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos prestadores de cuidados de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao titular da autorização de introdução no mercado ou, se disponível, através do sistema nacional de notificação.

4.9 Superdosagem

Sintomas
A experiência de superdosagem aguda com darunavir/ritonavir é limitada. Doses únicas de até 1600 mg da formulação em comprimidos de darunavir em combinação com ritonavir foram administradas a voluntários saudáveis sem sintomas indesejáveis.

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

Uma vez que o ritonavir é extensivamente metabolizado pelo fígado e tanto o ritonavir como o darunavir se ligam fortemente às proteínas, é pouco provável que a diálise seja benéfica na remoção das substâncias ativas.

5. **Propriedades farmacológicas**
Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para tratamento de infecções por HIV, combinações.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação
O darunavir é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do HIV-1. Inibe seletivamente a clivagem das poliproteínas Gag-Pol codificadas pelo HIV em células infectadas por vírus, evitando assim a formação de partículas virais infecciosas maduras.

O aumento farmacocinético do ritonavir baseia-se na sua potente inibição do metabolismo mediado pelo CYP3A. O grau de aumento está relacionado com a via metabólica do inibidor da protease administrado concomitantemente e com o impacto do inibidor da protease administrado concomitantemente no metabolismo do ritonavir. A inibição máxima do metabolismo de darunavir é geralmente alcançada com doses de ritonavir de 100 mg por dia a 200 mg duas vezes por dia.

Atividade antiviral in vitro
Darunavir é ativo contra cepas de laboratório e isolados clínicos de HIV-1 e cepas de laboratório de HIV-2 em linhagens de células T agudamente infectadas, células mononucleares de sangue periférico humano e monócitos/macrófagos humanos com valores medianos de CE50 (concentração efetiva 50%) variando entre 1,2 e 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir demonstra atividade antiviral in vitro contra um amplo painel do grupo M de HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) e isolados primários do grupo O com valores de CE50 variando de < 0,1 a 4,3 nM.

Esses valores de CE50 estão bem abaixo da faixa de concentração de toxicidade celular de 50% de 87 mcM a > 100 µM.

Resistência
Em ensaios clínicos, a resposta virológica ao darunavir/ritonavir diminuiu quando 3 ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V e L89V) estavam presentes no início do estudo ou quando essas mutações se desenvolveram durante o tratamento.

O aumento da variação basal do darunavir na CE50 (FC) foi associado à diminuição da resposta virológica. Foi identificado um corte clínico inferior e superior de 10 e 40. Isolados com FC basal ≤ 10 são suscetíveis; isolados com FC > 10 a 40 têm suscetibilidade diminuída; isolados com FC > 40 são resistentes.

As taxas mais baixas de desenvolvimento de vírus HIV resistentes ocorrem em pacientes virgens de tratamento ATR que são tratados pela primeira vez com darunavir em combinação com outro tratamento ATR.

Resistência cruzada
Darunavir tem uma redução de FC < 10 vezes contra 90% dos 3309 isolados clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/ou tipranavir mostrando que os vírus resistentes à maioria dos IPs permanecem sensíveis ao darunavir.

As amostras de pacientes com falha virológica observada em ensaios clínicos mostraram uma taxa muito baixa de resistência cruzada com outros IPs em pacientes com experiência de tratamento e nenhuma em pacientes sem virgens de tratamento.

Eficácia clínica
A evidência de eficácia de darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia é baseada nas análises dos dados de 192 semanas de um estudo de fase 3, aberto, controlado, randomizado, em pacientes infectados pelo HIV-1 virgens de tratamento antirretroviral, comparativo entre darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez ao dia com lopinavir/ritonavir

800/200 mg por dia (administrados em esquema duas vezes ao dia ou uma vez ao dia). Ambos os grupos usaram um esquema padrão disponível que consistiu em fumarato de tenofovir disoproxil 300 mg uma vez ao dia e emtricitabina 200 mg uma vez ao dia.

A não inferioridade na resposta virológica ao tratamento com darunavir/ritonavir, definida como a porcentagem de pacientes com nível plasmático de RNA de HIV-1 < 50 cópias/ml (lopinavir/ritonavir 78,3% vs. darunavir/ritonavir 83,7%) foi demonstrado (na margem de não inferioridade pré-definida de 12%) na análise de 48 semanas. Esses resultados foram confirmados por dados de 96 semanas de tratamento e foram mantidos até 192 semanas de tratamento.

Outro estudo aberto, randomizado, de fase III comparou darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez ao dia com darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes ao dia em 590 pacientes infectados por HIV-1 com experiência de TARV sem RAMs de darunavir e triagem de RNA de HIV-1 > 1000 cópias/ml. Ambos os braços usaram um regime de base otimizado de pelo menos 2 INTRs. Após 48 semanas de tratamento, a resposta virológica (porcentagem de pacientes com nível plasmático de RNA de HIV < 50 cópias/ml) com darunavir/ ritonavir 800 mg/100 mg uma vez ao dia não foi inferior (com margem de não inferioridade de 12%) a darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes ao dia.

Genótipo ou fenótipo basal e resultado virológico
O genótipo basal e o FC de darunavir (mudança na suscetibilidade em relação à referência) foram um fator preditivo do resultado virológico.

Pacientes pediátricos
Um estudo aberto de Fase II avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir com ritonavir em dose baixa em 12 pacientes infectados por HIV-1 virgens de TARV com idades entre 12 e menos de 18 anos e pesando pelo menos 40 kg. Esses pacientes receberam darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez ao dia em combinação com outros antirretrovirais. A resposta virológica foi definida como uma diminuição na carga viral do RNA de HIV-1 no plasma de pelo menos 1,0 log10 em relação ao valor basal. Todos os pacientes (100%) tiveram uma resposta virológica na semana 48. Além disso, em 10 (83,3%) pacientes, a carga viral foi reduzida para RNA de HIV-1 < 50 cópias/ml de acordo com o algoritmo censurado de falha não virológica TLOVR na semana 48.

Um estudo aberto de Fase II avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir com ritonavir em dose baixa em 80 pacientes infectados por HIV-1 experientes de TARV com idades entre 6 e menos de 17 anos e pesando pelo menos 40 kg. Esses pacientes receberam darunavir/ritonavir duas vezes ao dia em combinação com outros antirretrovirais. A resposta virológica foi definida como uma diminuição na carga viral do RNA de HIV-1 no plasma de pelo menos 1,0 log10 em relação ao valor basal. De acordo com o algoritmo censurado de falha não virológica TLOVR, 24 (30%) pacientes apresentaram falha virológica, dos quais 17 (21,3%) pacientes foram recorrências e 7 (8,8%) pacientes eram não respondedores.

Gravidez e pós-parto
Darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg duas vezes ao dia ou 800 mg/100 mg uma vez ao dia) em combinação com um regime de base foi avaliado em um ensaio clínico de 36 mulheres grávidas (18 em cada braço) durante o segundo e terceiro trimestres, e pós-parto. A resposta virológica foi preservada durante todo o período do estudo em ambos os braços. Não ocorreu transmissão de mãe para filho nas crianças nascidas das 31 mulheres que permaneceram em tratamento antirretroviral até o parto. Não houve novos achados de segurança clinicamente relevantes em comparação com o perfil de segurança de darunavir/ritonavir em adultos infectados pelo HIV-1 (vide seções 4.2 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas
As características de absorção de Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg foram determinadas após a administração de dois comprimidos de darunavir/ritonavir 400 mg/50 mg em voluntários saudáveis no estado alimentado como se segue:

Variável farmacocinética	Valor médio* (± desvio padrão)	
	Darunavir	Ritonavir
Concentração máxima (Cmáx)	8872 (± 2250) ng/ml	681 (± 225) ng/ml
Área sob a curva (AUC0-∞), uma medida da extensão da absorção	94972 (± 34187) ng.h/ml	5523 (± 2387) ng.h/ml
Tempo para atingir a concentração máxima (Tmáx)#	4,33 (1,67-4,67) h	4,35 (1,33-6,00) h

*média aritmética; #mediana (intervalo)

Farmacocinética de Darunavir e Ritonavir

	Darunavir	Ritonavir
Geral	A exposição ao darunavir coadministrado com ritonavir foi maior em pacientes infectados pelo HIV-1 do que em indivíduos saudáveis, possivelmente devido a concentrações mais altas de α1-glicoproteína ácida (AAG) em pacientes infectados pelo HIV-1, resultando em maior ligação do darunavir à AAG plasmática e , portanto, concentrações plasmáticas mais elevadas.	
Absorção		
Biodisponibilidade oral	Rapidamente absorvido. Dose única de 600 mg: aproximadamente 37% Na presença de ritonavir 100 mg duas vezes ao dia: aproximadamente 82% Efeito geral de aumento da farmacocinética por ritonavir: aumento de aproximadamente 14 vezes na exposição sistêmica de darunavir (dose única de 600 mg de darunavir + ritonavir 100 mg duas vezes por dia) (vide seção 4.4).	
Efeito dos alimentos	A biodisponibilidade relativa de darunavir na presença de ritonavir em baixa dose administrado sem alimentos é menor em comparação com a administração com alimentos.	Os alimentos diminuem ligeiramente a biodisponibilidade do ritonavir. Uma dose oral única de 100 mg de ritonavir com uma refeição moderadamente gordurosa (857 kcal, 31% calorias provenientes de gorduras) ou uma refeição rica em gorduras (907 kcal, 52% calorias provenientes de gorduras) foi associada a uma diminuição média de 20–23 % na AUC e Cmáx de ritonavir.
Distribuição		
Volume de distribuição (média ± DP)	Após administração IV: 88,1 ± 59,0 L; aumentou para 131 ± 49,9 L na presença de ritonavir 100 mg duas vezes por dia.	Após dose única de 600 mg: aproximadamente 20-40 L
Ligação às proteínas plasmáticas in vitro	Aproximadamente 95% (principalmente à α1-glicoproteína ácida plasmática)	Aproximadamente 98–99%, constante na faixa de concentração de 1–100 µg/ml. Ritonavir liga-se tanto à α1-glicoproteína ácida como à albumina sérica humana com afinidades comparáveis.
Distribuição nos tecidos		Os estudos em ratos demonstraram concentrações mais altas de ritonavir no fígado, glândulas suprarrenais, pâncreas, rins e tireoide. Os rácios tecido/plasma de aproximadamente 1 em gânglios linfáticos de ratos sugerem que o ritonavir se distribui nos tecidos linfáticos. Ritonavir penetra minimamente no cérebro.
	O metabolismo é principalmente oxidativo de acordo com os experimentos *in vitro* com microssomas hepáticos humanos. Um estudo de 14C-darunavir em voluntários saudáveis mostrou que a maior parte da radioatividade no plasma após uma dose única de 400 mg/100 mg de darunavir/ ritonavir era devida à substância ativa original. Foram identificados em seres humanos pelo menos 3 metabólitos oxidativos; todos demonstraram atividade pelo menos 10 vezes menor do que a atividade de darunavir contra o HIV selvagem.	O metabolismo é principalmente oxidativo de acordo com os estudos animais *in vitro* com microssomas hepáticos humanos. Quatro metabólitos de ritonavir foram identificados no homem. O metabólito de oxidação isopropiltiazol (M-2) é o principal metabólito. Doses baixas de ritonavir demonstraram efeitos profundos na farmacocinética de outros inibidores da protease (e outros produtos metabolizados pelo CYP3A4) e outros inibidores da protease podem influenciar a farmacocinética do ritonavir (vide seção 4.5).
Metabólito(s) ativo(s)	Nenhum	O M-2 tem atividade antiviral semelhante à do composto original, mas sua AUC foi de cerca de 3% da AUC do composto original.
Eliminação		
Meia-vida de eliminação	Aproximadamente 15 horas quando combinado com ritonavir	
Depuração sistêmica média (Cl/F)	Darunavir (150 mg): 32,8 L/hora Darunavir + ritonavir em dose baixa: 5,9 L/hora	
% da dose excretada na urina	Após darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg: aproximadamente 13,9%, 7,7% como fármaco inalterado	A depuração renal do ritonavir é insignificante
% da dose excretada nas fezes	Após darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg: aproximadamente 79,5%, 41,2% como fármaco inalterado	86%, parte do qual se espera ser ritonavir não absorvido
Interações medicamentosas (in vitro)		
Transportadores	Glicoproteína P e polipeptídeos transportadores de ânions OATP1A2 e OATP1B1	Glicoproteína P e polipeptídeos transportadores de ânions
Enzimas Metabolizadoras	Sistema CYP hepático, quase exclusivamente pela isoenzima CYP3A4	Sistema CYP hepático, principalmente pela família de isoenzimas CYP3A e, em menor extensão, pelo CYP2D6

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica
A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir tomado duas vezes ao dia em 74 pacientes pediátricos com experiência de tratamento, com idades entre 6 e 17 anos e pesando pelo menos 20 kg, mostrou que doses de darunavir/ritonavir baseadas no peso resultaram em exposição ao darunavir comparável àquela em adultos recebendo darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia.

A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 12 pacientes pediátricos virgens de TARV, com idades entre 12 e < 18 anos e pesando pelo menos 40 kg, mostraram que darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia resulta em exposição ao darunavir comparável àquela em adultos recebendo darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia. Portanto, a mesma dose diária pode ser usada em adolescentes com experiência de tratamento com idade entre 12 e < 18 anos e pesando pelo menos 40 kg sem mutações associadas à resistência ao darunavir e que apresentam RNA de HIV-1 plasmático < 100 000 cópias/ml e contagem de células CD4+ ≥ 100 × 10⁶ células/L.

Além disso, a modelagem farmacocinética e a simulação de exposições ao darunavir em pacientes pediátricos de 3 a

< 18 anos confirmaram as exposições ao darunavir conforme observado nos estudos clínicos e permitiram a identificação de regimes de dosagem única diária de darunavir/ritonavir baseados no peso para pacientes pediátricos com peso de pelo menos 15 kg que virgens de TARV ou experientes de tratamento sem mutações associadas à resistência ao darunavir e com RNA de HIV-1 plasmáticos < 100 000 cópias/ml e contagem de células CD4+ ≥ 100 × 10⁶ células/L.

Idosos
A análise farmacocinética da população em pacientes infectados pelo HIV mostrou que a farmacocinética do darunavir não é consideravelmente diferente na faixa etária (18 a 75 anos) avaliada em pacientes infectados pelo HIV (12 pacientes com idade ≥ 65 anos).

A exposição plasmática ao ritonavir em pacientes de 50-70 anos de idade quando administrados com ritonavir 100 mg em combinação com lopinavir ou em doses mais altas na ausência de outros inibidores da protease é semelhante à de adultos jovens.

Gênero
A análise farmacocinética da população mostrou uma exposição ligeiramente maior ao darunavir (16,8%) em mulheres infectadas pelo HIV em comparação aos homens. Essa diferença não é clinicamente relevante.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na AUC ou Cmáx de ritonavir entre homens e mulheres.

Disfunção renal
Os resultados de um estudo de balanço de massa com 14C-darunavir com ritonavir mostraram que aproximadamente 7,7% da dose administrada de darunavir é excretada inalterada na urina.

Embora darunavir não tenha sido estudado em pacientes com disfunção renal, a análise farmacocinética populacional mostrou que a farmacocinética de darunavir não foi significativamente afetada em pacientes infectados pelo HIV com disfunção renal moderada (CrCl entre 30-60 ml/min, n=20) (vide seções 4.2 e 4.4).

Os parâmetros farmacocinéticos do ritonavir não foram estudados em pacientes com disfunção renal. No entanto, uma vez que a depuração renal do ritonavir é negligenciável, não são esperadas alterações na depuração corporal total em doentes com disfunção renal.

Disfunção hepática
O darunavir é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Um estudo de dose múltipla com darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia constatou que as concentrações plasmáticas totais de darunavir em indivíduos com disfunção hepática leve (Child-Pugh Classe A, n = 8) e moderada (Child-Pugh Classe B, n = 8) foram comparáveis às de indivíduos saudáveis. No entanto, as concentrações de darunavir não ligado aumentaram aproximadamente 55% (Child-Pugh Classe A) e 100% (Child-Pugh Classe B). A relevância clínica desse aumento é desconhecida; portanto, darunavir deve ser usado com cautela. O efeito da disfunção hepática grave na farmacocinética de darunavir não foi estudado (vide seções 4.2, 4.3 e 4.4).

Após doses múltiplas de ritonavir em voluntários saudáveis (500 mg duas vezes por dia) e indivíduos com disfunção hepática leve a moderada (Child Pugh Classe A e B, 400 mg duas vezes por dia), a exposição ao ritonavir após a normalização da dose não foi significativamente diferente entre os dois grupos.

Gravidez e pós-parto
A exposição total a darunavir e ritonavir após a ingestão de darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia e darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretroviral foi geralmente menor durante a gravidez em comparação com o pós-parto. No entanto, para o darunavir não ligado (ou seja, ativo), os parâmetros farmacocinéticos foram menos reduzidos durante a gravidez em comparação com o pós-parto, devido a um aumento na fração não ligada de darunavir durante a gravidez em comparação com o pós-parto.

Resultados farmacocinéticos após darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia como parte de um regime antirretroviral, durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez e pós-parto

Farmacocinética total darunavir	Segundo trimestre (n = 12)a	Terceiro trimestre (n = 12)	Pós-parto (6-12 semanas) (n = 12)
Cmáx (média ± DP)	4668 ± 1097 ng/ml	5328 ± 1631 ng/ml	6659 ± 2364 ng/ml
AUC12h (média ± DP)	39 370 ± 9597 ng·h/ml	45 880 ± 17 360 ng·h/ml	56 890 ± 26 340 ng·h /ml
Cmín (média ± DP)	1922 ± 825 ng/ml	2661 ± 1269 ng/ml	2851 ± 2216 ng/ml

a n = 11 para AUC12h

Resultados farmacocinéticos após darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretroviral, durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez e pós-parto

Farmacocinética total de darunavir	Segundo trimestre (n = 17)	Terceiro trimestre (n = 15)	Pós-parto (6-12 semanas) (n = 16)
Cmáx (média ± DP)	4964 ± 1505 ng/ml	5132 ± 1198 ng/ml	7310 ± 1704 ng/ml
AUC24h (média ± DP)	62 289 ± 16 234 ng·h/ml	61 112 ± 13 790 ng·h/ml	92 116 ± 29 241 ng·h/ml
Cmín (média ± DP)	1248 ± 542 ng/ml	1075 ± 594 ng/ml	1473 ± 1141 ng/ml

Em mulheres recebendo darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores intra-individuais médios totais para Cmáx, AUC12h e Cmín de darunavir foram 28%, 26% e 26% menores, respectivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores totais de Cmáx, AUC12h e Cmín de darunavir foram 18%, 16% menores e 2% maiores, respectivamente, em comparação com os valores pós-parto.

Em mulheres recebendo darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores intra-individuais médios totais para Cmáx, AUC24h e Cmín de darunavir foram 33%, 31% e 30% menores, respectivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores totais de Cmáx, AUC24h e Cmín de darunavir foram 29%, 32% e 50% menores e 2%, respectivamente, em comparação com os valores pós-parto.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Darunavir
Os estudos de toxicologia animal foram conduzidos com exposições até níveis de exposição clínica com darunavir isolado, em camundongos, ratos e cães e em combinação com ritonavir em ratos e cães.

Nos estudos toxicológicos de dose repetida em camundongos, ratos e cães, houve apenas efeitos limitados do tratamento com darunavir. Em roedores, os órgãos-alvo identificados foram o sistema hematopoiético, o sistema de coagulação sanguínea, o fígado e a tireoide. Observou-se uma diminuição variável mas limitada nos parâmetros dos glóbulos vermelhos (RBC), juntamente com aumentos no tempo de tromboplastina parcial ativada.

Foram observadas alterações no fígado (hipertrofia dos hepatócitos, vacuolização, aumento das enzimas hepáticas) e na tireoide (hipertrofia folicular). No rato, a combinação de darunavir com ritonavir levou a um pequeno aumento do efeito nos parâmetros dos glóbulos vermelhos, fígado e tireoide e aumento da incidência de fibrose dos ilhéus no pâncreas (apenas em ratos machos) em comparação com o tratamento apenas com darunavir. No cão, não foram identificados achados de toxicidade importante ou órgãos-alvo até exposições equivalentes à exposição clínica na dose recomendada.

Em um estudo em ratos, o número de corpos lúteos e implantes diminuiu na presença de toxicidade materna. Caso contrário, não houve efeitos no acasalamento ou na fertilidade com o tratamento com darunavir até

1000 mg/kg/dia e níveis de exposição inferiores (AUC-0,5 vezes) aos humanos na dose clinicamente recomendada. Até aos mesmos níveis de dose, não houve teratogenicidade em ratos e coelhos quando tratados com darunavir isolado, nem em camundongos quando tratados em combinação com ritonavir. Os níveis de exposição foram inferiores aos da dose recomendada em humanos. Numa avaliação do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, darunavir com e sem ritonavir causou uma redução transitória no ganho de peso corporal da prole antes do desmame e houve um ligeiro atraso na abertura dos olhos e ouvidos. Darunavir em combinação com ritonavir causou uma redução no número de filhotes que exibiram a resposta de sobressalto no dia 15 de lactação e reduziu a sobrevivência dos filhotes durante a lactação. Esses efeitos podem ser secundários à exposição dos filhotes à substância ativa via leite e/ou toxicidade materna. Nenhuma função pós-desmame foi afetada com darunavir isolado ou em combinação com ritonavir. Em ratos jovens recebendo darunavir até os dias 23–26, observou-se aumento da mortalidade com convulsões em alguns animais. A exposição no plasma, fígado e cérebro foi consideravelmente maior do que em ratos adultos após doses comparáveis em mg/kg entre os dias 5 e 11 de idade. Após o 23º dia de vida, a exposição foi comparável à de ratos adultos. O aumento da exposição deveu-se provavelmente, pelo menos em parte, à imaturidade das enzimas metabolizadoras de fármacos em animais jovens. Não foi observada mortalidade relacionada ao tratamento em ratos juvenis tratados com 1.000 mg/kg de darunavir (dose única) no dia 26 de idade ou com 500 mg/kg (dose repetida) do dia 23 ao 50 de idade, e as exposições e perfil de toxicidade foram comparáveis aos observados em ratos adultos.

O darunavir foi avaliado para potencial carcinogênico por administração via gavagem oral a camundongos e ratos até 104 semanas. As doses diárias de 150, 450 e 1.000 mg/kg foram administradas a camundongos e doses de 50, 150 e

500 mg/kg foram administradas a ratos. Aumentos relacionados à dose nas incidências de adenomas e carcinomas hepatocelulares foram observados em machos e fêmeas das duas espécies. Adenomas de células foliculares da tireoide foram observados em ratos machos. A administração de darunavir não causou aumento estatisticamente significativo na incidência de qualquer outra neoplasia benigna ou maligna em camundongos ou ratos. Os tumores hepatocelulares e de tireoide observados em roedores são considerados de relevância limitada em humanos. A administração repetida do darunavir a ratos causou indução de enzimas microssomais hepáticas e aumento da eliminação de hormônios da tireoide, o que predispõe ratos, mas não humanos, a neoplasias da tireoide. Nas doses mais altas testadas, as exposições sistêmicas (com base na ASC) ao darunavir foram entre 0,4 e 0,7 vezes (camundongos) e 0,7 e 1 vezes (ratos), em relação às observadas em humanos nas doses terapêuticas recomendadas.

Após 2 anos de administração de darunavir em exposições iguais ou inferiores à exposição humana, foram observadas alterações renais em camundongos (nefrose) e ratos (nefropatia progressiva crônica). Darunavir não foi mutagênico nem genotóxico em uma bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo mutação reversa bacteriana (Ames), aberração cromossômica em linfócitos humanos e teste de micronúcleo *in vivo* em camundongos.

Ritonavir
Os estudos de toxicidade de dose repetida em animais identificaram os principais órgãos-alvo como sendo o fígado, retina, glândula tireoide e rim. As alterações hepáticas envolveram elementos hepatocelulares, biliares e fagocitários e foram acompanhadas por aumentos de enzimas hepáticas. A hiperplasia do epitélio pigmentar da retina (EPR) e a degeneração da retina foram observadas em todos os estudos com roedores conduzidos com ritonavir, mas não foram observadas em cães.

As evidências ultra estruturais sugerem que essas alterações retinianas podem ser secundárias à fosfolipidose. Todas as alterações da tireoide foram reversíveis após a descontinuação do ritonavir. Foram observadas em ratos alterações renais, incluindo degeneração tubular, inflamação crônica e proteinúria, e são atribuídas a doenças espontâneas específicas da espécie.

A toxicidade de desenvolvimento observada em ratos (letalidade embrionária, diminuição do peso corporal fetal e atrasos na ossificação e alterações viscerais, incluindo descida testicular retardada) ocorreu principalmente com uma dosagem tóxica materna. A toxicidade de desenvolvimento em coelhos (letalidade embrionária, diminuição do tamanho da ninhada e diminuição do peso fetal) ocorreu em uma dosagem tóxica materna.

Ritonavir não foi considerado mutagênico ou clastogênico em uma bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo mutação reversa bacteriana (Ames) usando *S. typhimurium* e *E. coli*, ensaio de linfoma de camundongos, teste de micronúcleo em camundongos e aberração cromossômica em linfócitos humano.

Os estudos de carcinogenicidade de longo prazo de ritonavir em camundongos e ratos revelaram potencial tumorigênico específico para essas espécies, mas são considerados sem relevância para humanos.

6. **Informações farmacêuticas**

6.1 Lista de Excipientes

Núcleo do comprimido:
Celulose microcristalina silicificada
Crospovidona
Dióxido de silício coloidal
Estearato de magnésio
Copovidona
monolaurato de sorbitano
Hipromelose
Fosfato de cálcio dibásico anidro
Fosfato de cálcio dibásico di-hidratado
Estearilfumarato de sódio
Celulose microcristalina
Amido de milho
Manitol

Película de revestimento:
Hipromelose
Dióxido de titânio
Macrogol/PEG
Hidroxipropilcelulose
Óxido de ferro amarelo
Talco
Sílica coloidal anidra
Polissorbato

COMO É FORNECIDO :
Darunavir e Ritonavir Comprimidos 400 mg/50 mg são comprimidos revestidos por película amarelos, em forma de cápsula, biconvexos, com bordas biseladas, gravados com 'H' em um lado e 'D8' no outro lado.

Embalagem de Recipiente
Garrafa HDPE de 30, 60 e 120

Conservação : Não conservar acima de 30°C, proteger da umidade

Categoria de Distribuição: Medicamento Sob Prescrição Médica (MSPM)

Classificação farmacológica: 7.13 Antivirais

N.º de Reg. Zimbábue : 2022/7.13/6283

Data da publicação: Março de 2022

7. **Titular da autorização de introdução no mercado**
HETERO LABS LIMITED, ÍNDIA

Fabricado por:
HETERO
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 55, Telangana, ÍNDIA.