11415

Darunavir and Ritonavir Tablets 400 mg/50 mg
2079402

English

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

| 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 debossed with 'H' on one

side and 'D8' on the other side.

**4. Clinical Particulars**

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

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

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

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

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

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

***Posology***

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

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

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

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

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

Special populations

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Concomitant treatment with medicines listed below because they can decrease plasma concentrations of darunavir and ritonavir, which could lead to loss of therapeutic effect and development of resistance (see sections 4.4 and 4.5). The following should not be used with Darunavir and Ritonavir Tablets 400mg/50mg :

- lopinavir/ritonavir.
- the strong CYP3A inducers rifampicin and herbal preparations containing St John's wort (*Hypericum perforatum*).

Darunavir boosted with ritonavir inhibits the elimination of active substances that are highly dependent on CYP3A for clearance. Therefore, concomitant treatment with medicines for which elevated plasma concentrations are associated with serious or life-threatening side effects is contraindicated (see also section 4.5). These active substances include:

- alfuzosin
- amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, ivabradine, propafenone, quinidine, ranolazine
- astemizole, terfenadine
- avanafil, sildenafil when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension, vardenafil
- cisapride
- clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam and triazolam
- clozapine, lurasidone, pimozide, quetiapine, sertindole
- colchicine when used in patients with renal or hepatic impairment
- dabigatran, ticagrelor
- dapoxetine
- domperidone
- ergot derivatives (e.g. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
- fusidic acid
- halofantrine, lumefantrine
- lomitapide, lovastatin and simvastatin
- naloxegol
- neratinib, venetoclax
- pethidine, piroxicam, propoxyphene

**4.4 Special warnings and precautions for use**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Osteonecrosis*
Cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV disease or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. The aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, 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. Therefore, patients should remain under close clinical observation by health care providers experienced in the treatment of these associated HIV diseases.

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

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

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

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

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

**4.5 Interactions**
Interaction studies have only been performed in adults.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**4.8 Undesirable Effects**

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

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

*Infections and infestations*
uncommon herpes simplex

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

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

*Endocrine disorders*
uncommon hypothyroidism, increased blood thyroid-stimulating hormone

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

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

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

*Eye disorders*
uncommon conjunctival hyperaemia, dry eye rare visual disturbance

*Ear and labyrinth disorders*
uncommon vertigo

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

*Vascular disorders*
uncommon hypertension, flushing

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

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

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

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

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

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

*Reproductive system and breast disorders*
uncommon erectile dysfunction, gynaecomastia

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

***Description of selected adverse reactions***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**4.9 Overdose**

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

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

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

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

**5.1 Pharmacodynamic properties**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Pharmacokinetic variable | Mean value* (± standard deviation) | |
|---|---|---|
| | Darunavir | Ritonavir |
| Maximum concentration ($C_{max}$) | 8872 (± 2250) ng/mL | 681 (± 225) ng/mL |
| Area under the curve ($AUC_{0-\infty}$), a measure of the extent of absorption | 94972 (± 34187) ng.h/mL | 5523 (± 2387) ng.h/mL |
| Time to attain maximum concentration ($T_{max}$)# | 4.33 (1.67-4.67) h | 4.35 (1.33-6.00) h |

*arithmetic mean; #median (range)

*Pharmacokinetics of Darunavir and Ritonavir*

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

***Pharmacokinetics in special populations***

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

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

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

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

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

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

No clinically significant differences in AUC or $C_{max}$ of ritonavir were noted between males and females.

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

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

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

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

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

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

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

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

a n = 11 for AUC12h

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

| Pharmacokinetics of total darunavir | Second trimester (n = 17) | Third trimester (n = 15) | Postpartum (6-12 weeks) (n = 16) |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (mean ± SD) | 4964 ± 1505 ng/mL | 5132 ± 1198 ng/mL | 7310 ± 1704 ng/mL |
| $AUC_{24h}$ (mean ± SD) | 62 289 ± 16 234 ng·h/mL | 61 112 ± 13 790 ng·h/mL | 92 116 ± 29 241 ng·h/mL |
| $C_{min}$ (mean ± SD) | 1248 ± 542 ng/mL | 1075 ± 594 ng/mL | 1473 ± 1141 ng/mL |

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

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

**5.3 Preclinical safety data**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**6. Pharmaceutical particulars**

**6.1 List of Excipients**

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

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

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

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

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

**Category of Distribution:** Prescription Preparation (P.P)

**Pharmacological classification:** 7.13 Antivirals

**Zimbabwe Reg. No.:** 2022/7.13/6283

**Date of publication:** March 2022

**7. Marketing authorization holder**
**HETERO LABS LIMITED, INDIA**

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

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

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

11415

11416

Spanish

11416

| POM | Schedule: S2 | NS2 | PP |
|---|---|---|---|

**Medicamento solo con receta – Lista I**

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO
Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada tableta con recubrimiento pelicular contiene 433.640 mg de Darunavir Etanolato equivalentes a 400 mg de Darunavir y Ritonavir USP 50 mg.

Para la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA
Tabletas con recubrimiento pelicular

Tabletas con recubrimiento pelicular color amarillo, con forma de cápsula, con borde biselado, grabadas con 'H' en un lado y 'D8' en el otro lado.

## 4. Particulares Clínicos

### 4.1 Indicaciones Terapéuticas
Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección con el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes que pesan al menos 40 kg quienes:
- No han sido tratados previamente con un inhibidor de proteasa ('pacientes sin experiencia con inhibidores de proteasa' ver la sección 4.2) o
- Han sido tratados previamente con un inhibidor de proteasa ('con experiencia con inhibidores de proteasa') pero que no tienen las mutaciones asociadas con la resistencia a darunavir (ver abajo) y que tienen ARN VIH-1 < 100 000 copias/mL y recuento de células CD4+ ≥ 100 × 106 células/L (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg es utilizado para pacientes con experiencia con inhibidores de proteasa cuando están disponibles las pruebas de genotipo de VIH-1. Las mutaciones asociadas con la resistencia a darunavir incluyen: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

Ver la sección 4.4 para consejos sobre el tratamiento con darunavir/ritonavir en pacientes con experiencia con inhibidores de proteasa cuando no están disponibles las pruebas de genotipo.

Se debe dar consideración a los lineamientos oficiales para el tratamiento de la infección con VIH-1 (p.ej., las de la OMS).

### 4.2 Posología y Método de Administración
La terapia debe ser iniciada por un proveedor de atención médica con experiencia en el manejo de la infección con VIH.

***Posología***

*Pacientes que pesan al menos 40 kg*

En pacientes sin experiencia con PI y en pacientes con experiencia con PI sin mutaciones asociadas con la resistencia a darunavir y que tienen ARN VIH-1 < 100 000 copias/mL y recuento de células CD4+ ≥ $100 \times 10^6$ células/L en plasma (ver la sección 4.1), la dosis de Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg es:

2 tabletas tomadas una vez al día con alimentos alrededor de la misma hora cada día.

Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg no es adecuado para el tratamiento de todos los otros pacientes con experiencia con ART o si las pruebas de genotipo de VIH-1 no están disponibles.

*Dosis olvidadas*
Si se olvida una dosis de Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg dentro del transcurso de 12 horas desde la hora en que se toma normalmente, se debe instruir a los pacientes a tomar la dosis de Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg con alimentos lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas desde la hora en que se toma normalmente, la dosis olvidada no debe tomarse y el paciente debe reanudar el horario habitual de dosificación.

Si un paciente vomita dentro de las 4 horas de haber tomado Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg, el paciente debe tomar otra dosis con alimentos lo antes posible. Si el paciente vomita más de 4 horas después de haber tomado el medicamento, no es necesario que el paciente tome otra dosis.

Poblaciones especiales

*Edad avanzada*
Hay información limitada sobre esta población y, por lo tanto, Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg debe utilizarse con precaución en este grupo de edad ver las secciones 4.4 y 5.2).

*Insuficiencia hepática*
Darunavir es metabolizado por el sistema hepático. No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B); sin embargo, Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa. La insuficiencia hepática severa puede resultar en un incremento de la exposición a darunavir y un empeoramiento de los efectos secundarios. Por lo tanto, Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

*Insuficiencia renal*
No se requiere el ajuste de la dosis para Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg en los pacientes con insuficiencia renal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

*Población pediátrica*
Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg no es adecuado para niños que pesan menos de 40 kg. Pueden requerirse otras formulaciones de darunavir/ritonavir.

Darunavir/ritonavir no debe utilizarse en niños menores de 3 años o que pesan menos de 15 kg (ver la sección 5.3)

*Embarazo y postparto*
No se requiere ajustar la dosis para darunavir/ritonavir durante el embarazo y postparto (ver las secciones 4.6 y 5.2).

*Método de administración*
Se debe instruir a los pacientes a tomar darunavir/ritonavir dentro de los 30 minutos después de una comida. El tipo de alimento no afecta la exposición a darunavir (ver la sección 5.2).

### 4.3 Contraindicaciones
Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

El tratamiento concomitante con los medicamentos listados a continuación, ya que estos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir, lo que puede conducir a una pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia (ver las secciones 4.4 y 4.5). Los siguientes no deben ser utilizados con Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg:
- lopinavir/ritonavir.
- los inductores potentes de CYP3A rifampicina y las preparaciones herbales que contienen la hierba de St. John (*Hypericum perforatum*).

Darunavir potenciado con ritonavir inhibe la eliminación de las sustancias activas que son altamente dependientes de CYP3A para su depuración. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con medicamentos para los que las altas concentraciones plasmáticas están asociadas con efectos secundarios graves o potencialmente mortales está contraindicado (ver también la sección 4.5). Estas sustancias activas incluyen:
- alfuzosina
- amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, ivabradina, propafenona, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- avanafil, sildenafil cuando son utilizados para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, vardenafil
- cisaprida
- clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral y triazolam
- clozapina, lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindol
- colchicina cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia renal o hepática
- dabigatran, ticagrelor
- dapoxetina
- domperidona
- derivados de ergót (p.ej. dihidroergotamina, ergometrina, ergometrina, metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
- ácido fusídico
- halofantrina, lumefantrina
- lomitapida, lovastatina y simvastatina
- naloxegol
- neratinib, venetoclax
- petidina, piroxicam, propoxifeno

### 4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso
*Pacientes con experiencia con inhibidores de proteasa*
Cuando las pruebas de genotipo no son factibles en pacientes con experiencia con inhibidores de proteasa, se recomienda darunavir/ ritonavir 600 mg/100 mg. Se deben utilizar otras formulaciones; Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg no es adecuado.

*Transmisión*
Mientras que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral ha reducido sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, puede permanecer un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con los lineamientos relevantes.

Se aconseja la evaluación regular de la respuesta virológica. En el escenario de ausencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

*Pacientes con experiencia con terapia antirretroviral – dosificación una vez al día*
Darunavir/ritonavir a una dosis de 800 mg/100 mg una vez al día en pacientes con experiencia con ART no debe utilizarse en pacientes con una o más de las mutaciones asociadas con la resistencia (DRV-RAM) o ARN VIH-1 ≥ 100 000 copias/mL o recuento de células CD4+ < 100 × 106/L células (ver la sección 4.2). Solo las combinaciones con un régimen de fondo optimizado con dos o más inhibidores de transcriptasa inversa (NRTI) nucleótidos (o nucleósidos) han sido estudiados en esta población. Hay datos limitados en pacientes con VIH-1 con clados aparte de B (ver la sección 5.1).

*Edad avanzada*
Debido a que la información sobre el uso de darunavir/ritonavir en pacientes mayores de 65 años es limitada, Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg debe utilizarse con cuidado en pacientes de edad avanzada, reflejando la mayor frecuencia de función hepática reducida y de enfermedades concomitantes u otras terapias (ver las secciones 4.2 y 5.2).

*Reacciones cutáneas severas*
Se han reportado reacciones cutáneas severas, que pueden estar acompañadas con fiebre y transaminasas elevadas. DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) y el síndrome de Stevens-Johnson han sido reportados raramente (< 0.1%), y durante la experiencia postcomercialización se ha reportado necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantematosa generalizada. Los síntomas pueden incluir erupciones severas o erupciones acompañadas de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y eosinofilia (ver también la sección 4.8). Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg debe descontinuarse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas.

Las erupciones ocurrieron más comúnmente en pacientes con experiencia con el tratamiento recibiendo regímenes que contienen darunavir/ritonavir + raltegravir en comparación con los pacientes recibiendo darunavir/ritonavir sin raltegravir, o raltegravir sin darunavir (ver la sección 4.8).

Darunavir contiene una fracción sulfonamida. Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg debe utilizarse con precaución en pacientes con alergia a sulfonamida.

*Hepatotoxicidad*
La hepatitis inducida por medicamentos (p.ej. hepatitis aguda, hepatitis citolítica) ha sido reportada en 0.5% de los pacientes recibiendo terapia antirretroviral combinada con darunavir/ritonavir. Los pacientes con disfunción hepática, incluyendo hepatitis B o C activa crónica, tienen un riesgo incrementado de anormalidades de la función hepática, incluyendo reacciones adversas hepáticas severas y potencialmente mortales. En el caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, referirse a la información de producto relevante para estos medicamentos.

Se deben conducir pruebas de laboratorio adecuadas antes de iniciar la terapia con darunavir/ritonavir y los pacientes deben monitorearse durante el tratamiento. Se debe considerar el monitoreo incrementado de AST/ALT en los pacientes con hepatitis crónica o cirrosis subyacentes, o en los pacientes con elevaciones pre tratamiento de las transaminasas, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con darunavir/ritonavir. Si hay evidencia de disfunción hepática nueva o empeorando (incluyendo elevaciones clínicamente significativas de las enzimas hepáticas y síntomas tales como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que usan darunavir/ritonavir, se debe considerar con prontitud la interrupción o la descontinuación del tratamiento.

*Insuficiencia hepática*
La seguridad y eficacia de darunavir no ha sido establecida en pacientes con trastornos hepáticos severos y, por lo tanto, Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática severa. Debido a un incremento en las concentraciones plasmáticas no unidas de darunavir, este medicamento debe ser utilizado con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver las secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

*Insuficiencia renal*
No se requieren precauciones especiales o ajustes a la dosis para Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg en los pacientes con insuficiencia renal. Debido a que darunavir y ritonavir son altamente unidos a proteínas de plasma, es poco probable que sean eliminados significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por lo tanto, no se requieren precauciones especiales o ajustes a la dosis en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

*Pacientes con hemofilia*
Ha habido reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, el tratamiento con inhibidores de proteasa continuó o se reintrodujo si el tratamiento había sido descontinuado. Se ha sugerido una relación causal, pero el mecanismo de acción no ha sido elucidado. Por lo tanto, los pacientes con hemofilia deben estar al tanto de la posibilidad de sangrado incrementado.

*Peso, lípidos y glucosa en sangre*
El peso y los niveles de lípidos y de glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. Tales cambios pueden estar vinculados en parte con el control de la enfermedad y el estilo de vida. Para los lípidos, hay alguna evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay evidencia fuerte que relacione esto con cualquier tratamiento en particular. Para el monitoreo de lípidos y glucosa en sangre, consulte los lineamientos establecidos sobre el tratamiento del VIH. Los trastornos de lípidos deben manejarse según sea apropiado clínicamente.

*Osteonecrosis*
Se han reportado casos de osteonecrosis, particularmente en pacientes con VIH avanzado o exposición a largo plazo a la terapia antirretroviral combinada. Se considera que la etiología es multifuncional (incluyendo el uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión severa, índice de masa corporal alto). Se debe advertir a los pacientes a buscar ayuda médica si tiene malestar y dolor en las articulaciones, rigidez articular o dificultad de movimiento.

*Infecciones oportunistas*
Los pacientes recibiendo darunavir o cualquier otra terapia antirretroviral pueden todavía desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección con VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación clínica estrecha por proveedores de atención médica con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

*Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune*
Cuando se inicie la terapia antirretroviral combinada (CART) en pacientes con inmunodeficiencia severa, puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones ocurren dentro de las primeras semanas o meses de haber iniciado CART. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocida anteriormente como *Pneumocystis carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado y tratado cuando sea necesario. Asimismo, la reactivación de herpes simplex y herpes zoster ha ocurrido en estudios clínicos con darunavir/ ritonavir.

Los trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) también han sido reportados en el escenario de la reactivación inmune; sin embargo, el tiempo al inicio es más variable y estos eventos pueden ocurrir varios meses después de haberse iniciado el tratamiento (ver la sección 4.8).

*Interacciones con medicamentos*
Efavirenz en combinación con Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg una vez al día puede resultar en una concentración mínima subóptima de darunavir. Si se debe utilizar efavirenz, se recomienda darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dos veces al día en pacientes con experiencia con inhibidores de proteasa de VIH (ver la sección 4.2).

Se han reportado interacciones medicamentosas potencialmente mortales y fatales en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A y P-glicoproteína (P-gp) (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Darunavir se une predominantemente a la glicoproteína α1-ácido. Esta unión a proteína es dependiente de la concentración e indicativa para saturación de unión. Por lo tanto, existe un potencial para el desplazamiento de proteínas de los medicamentos que son altamente unidos a la glicoproteína α1-ácido (ver la sección 4.5).

### 4.5 Interacciones
Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Darunavir y ritonavir son inhibidores de CYP3A, CYP2D6 y P-gp. La coadministración de darunavir/ ritonavir con medicamentos metabolizados primariamente por CYP3A o CYP2D6 o transportados por P-gp pueden incrementar la exposición sistémica a dichos medicamentos, lo que puede incrementar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas.

La coadministración de darunavir/ritonavir con medicamentos que tienen metabolitos activos formados por CYP3A4 puede resultar en concentraciones plasmáticas reducidas de estos metabolitos activos, conduciendo potencialmente a la pérdida de su efecto terapéutico (ver la tabla de interacción a continuación).

Darunavir se une predominantemente a la glicoproteína α1-ácido. Esta unión a proteínas es dependiente de la concentración e indicativa de saturación de unión. Por lo tanto, existe un potencial para el desplazamiento de proteínas de los medicamentos que son altamente unidos a la glicoproteína α1-ácido.

Se han reportado interacciones potencialmente mortales y fatales en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A y P-glicoproteína (P-gp). Darunavir con ritonavir a dosis baja no debe combinarse con medicamentos altamente dependientes de CYP3A para su depuración y para los cuales una exposición sistémica incrementada está asociada con eventos graves o potencialmente mortales (índice terapéutico estrecho) (ver la sección 4.3).

Un estudio clínico utilizando un coctel de medicamentos metabolizados por los citocromos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 demostró un incremento en la actividad de CYP2C9 y CYP2C19 y una inhibición de la actividad de CYP2D6 en presencia de darunavir/ritonavir, lo que puede atribuirse a la presencia de ritonavir a dosis baja. La coadministración de darunavir/ritonavir con medicamentos que son metabolizados primariamente por CYP2D6 (tales como flecainida, propafenona y metoprolol) puede resultar en concentraciones plasmáticas incrementadas de estos medicamentos, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. La coadministración de darunavir/ritonavir y los medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C9 (como warfarina) y CYP2C19 (como metadona) puede reducir la exposición sistémica a dichos medicamentos, lo que puede reducir o acortar su efecto terapéutico.

Aunque el efecto en CYP2C8 ha sido estudiado únicamente *in vitro*, la coadministración de darunavir/ ritonavir y medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (tales como paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida) puede reducir la exposición sistémica a dichos medicamentos, lo que puede reducir o acortar su efecto terapéutico.

Ritonavir inhibe las P-glicoproteínas transportadoras, OATP1B1 y OATP1B3, y la coadministración con substratos de estos transportadores puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos compuestos (p.ej. dabigatran etexilato, digoxina, estatinas y bosentan; ver la siguiente tabla).

*Medicamentos que afectan la exposición a darunavir/ritonavir*
Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. se espera que los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A aumenten la depuración de darunavir y ritonavir, resultando en concentraciones plasmáticas inferiores de estos compuestos, conduciendo a la pérdida del efecto terapéutico y al posible desarrollo de resistencia (ver la sección 4.3). Los inductores de CYP3A que están contraindicados incluyen rifampicina, hierba de St. John y lopinavir.

La coadministración de darunavir/ritonavir con otros medicamentos que inhiben CYP3A puede reducir la depuración de darunavir y ritonavir, lo que puede incrementar las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. Los inhibidores potentes de CYP3A deben ser coadministrados únicamente si se es clínicamente vital y se toman precauciones para garantizar los niveles efectivos de darunavir; estas interacciones se describen en la siguiente tabla (p.ej. indinavir, azoles sistémicos como ketoconazol y clotrimazol).

*Tabla de interacciones*
Las interacciones entre darunavir/ritonavir y los productos farmacéuticos antirretrovirales y no antirretrovirales se listan en la siguiente tabla. La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la relación de la media geométrica, siendo dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del rango de 80-125%.

Varios estudios de interacción (indicados por # en la siguiente tabla) usaron dosis de darunavir que son menores que la recomendada o un régimen de dosificación diferente (ver la sección 4.2 Posología). Los efectos en los medicamentos coadministrados pueden ser subestimados, y puede estar indicado el monitoreo clínico de la seguridad.

La siguiente lista de ejemplos de interacciones medicamento-medicamento no es comprensiva y por lo tanto la información del producto para cada fármaco coadministrado con Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg debe consultarse para información acerca de la ruta de metabolismo, vías de interacción, riesgos potenciales y acciones específicas a tomar relacionadas con la coadministración.

**Tabla : 1 Interacciones de Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg**

| Medicamentos | Interacción | Recomendaciones sobre la coadministración |
|---|---|---|
| **ANTIRRETROVIRALES PARA EL VIH** | | |
| ***Inhibidores de la transferencia de cadenas de integrasa*** | | |
| Dolutegravir | Darunavir ↔<br>Dolutegravir AUC ↓<br>$C_{max}$ ↓ | Darunavir/ritonavir coadministrado con dolutegravir puede utilizarse sin ajustar la dosis. |
| Raltegravir | Algunos estudios clínicos sugieren que raltegravir puede reducir modestamente las concentraciones plasmáticas de darunavir. | Los efectos de raltegravir en las concentraciones plasmáticas de darunavir no aparentan ser clínicamente relevantes. Darunavir/ ritonavir y raltegravir pueden utilizarse sin ajustar la dosis. |
| ***Inhibidores nucleó(s/t)idos de transcriptasa inversa (NRTIs)*** | | |
| Didanosina | Darunavir<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔<br>didanosina<br>AUC ↓<br>$C_{max}$ ↓ | Darunavir/ritonavir y didanosina pueden usarse sin ajustar la dosis.<br>Didanosina debe tomarse con el estómago vacío, por lo tanto debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de darunavir/ritonavir dados con alimentos. |
| Tenofovir disoproxilo | Darunavir<br>AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑<br>tenofovir AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑<br>(↑ tenofovir del efecto en el transporte de MDR-1 en los túbulos renales) | Puede indicarse el monitoreo de la función renal cuando darunavir/ ritonavir es dado en combinación con tenofovir, particularmente en pacientes con enfermedad renal subyacente o sistémica, o en pacientes que toman agentes nefrotóxicos. |
| Emtricitabina/ tenofovir alafenamida | Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑ | La dosis recomendad de emtricitabina/ tenofovir alafenamida es 200 mg/10 mg una vez al día cuando se utiliza con darunavir/ ritonavir. |
| Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina | No estudiada. En base en las vías de eliminación de zidovudina, emtricitabina, estavudina y lamivudina, que son excretados principalmente por la vía renal, y de abacavir para el cual el metabolismo no es mediado por CYP450, no se esperan interacciones para estos medicamentos y darunavir/ritonavir. | Darunavir/ritonavir puede utilizarse con estos NRTI sin ajustar la dosis. |
| ***Inhibidores no nucleó(s/t)idos de transcriptasa inversa (NNRTIs)*** | | |
| Efavirenz | #Darunavir AUC ↓<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↓<br>efavirenz AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑<br>(↑ efavirenz de la inhibición de CYP3A)<br>(↓ darunavir de la inducción de CYP3A) | El monitoreo clínico para la toxicidad del sistema nervioso central asociada con exposición incrementada a efavirenz puede estar indicado cuando darunavir/ ritonavir es dado en combinación con efavirenz.<br>Efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg una vez al día puede resultar en $C_{min}$ subóptimo de darunavir. Si se usa efavirenz, se debe utilizar el régimen de darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dos veces al día (ver la sección 4.4). |
| Etravirina | Darunavir AUC ↑<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔<br>etravirina AUC ↓<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↓ | Darunavir/ritonavir y etravirina 200 mg dos veces al día puede usarse sin ajustes a la dosis. |
| Nevirapina | #Darunavir: las concentraciones fueron consistentes con los datos históricos<br>nevirapina AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑<br>(↑ nevirapina de la inhibición de CYP3A) | Darunavir/ritonavir y nevirapina pueden usarse sin ajustar la dosis. |
| Rilpivirina | Darunavir AUC ↔<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↔<br>rilpivirina AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑ | Darunavir/ritonavir y rilpivirina pueden usarse sin ajustar la dosis. |
| ***Inhibidores de proteasa de VIH (PI) – sin ritonavir a dosis baja†*** | | |
| Atazanavir | #Darunavir AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↔<br>atazanavir AUC ↔<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↓ | Darunavir/ritonavir y atazanavir pueden usarse sin ajustar la dosis. |
| Indinavir | #Darunavir AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑<br>indinavir AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↔ | Cuando se utiliza en combinación con darunavir/ ritonavir, la dosis de indinavir puede reducirse de 800 mg dos veces a día a 600 mg dos veces al día para manejar los efectos secundarios. |
| Saquinavir | #Darunavir AUC ↓<br>$C_{min}$ ↓<br>$C_{max}$ ↓<br>saquinavir<br>AUC ↓<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↓ | No se recomienda combinar darunavir/ritonavir con saquinavir. |
| ***Inhibidor de proteasa de VIH (PI) – con coadministración de ritonavir a dosis baja†*** | | |
| Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dos veces al día | Darunavir AUC ↓<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↓<br>lopinavir AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↓ | Debido a una reducción en la exposición de darunavir por un 40%, no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación.<br>Por lo tanto, el uso concomitante de darunavir/ritonavir y el producto combinado lopinavir/ritonavir está contraindicado (ver la sección 4.3). |
| **ANTAGONISTAS DE CCR5** | | |
| Maraviroc | Las concentraciones de darunavir, ritonavir fueron consistentes con los datos históricos.<br>maraviroc AUC ↑<br>$C_{max}$ ↑ | La dosis de maraviroc debe ser de 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con darunavir/ritonavir |
| **ANTAGONISTAS DEα1-ADRENORECEPTOR** | | |
| Alfuzosina | Se espera que darunavir/ ritonavir incrementen la concentración plasmática de alfuzosina (inhibición de CYP3A). | La coadministración de darunavir/ ritonavir y alfuzosina está contraindicada (ver la sección 4.3). |
| **ANTI-ANGINA/ANTIARRÍTMICOS** | | |
| DisopyramieF lecainideLido cain(systemic) Mexiletina Propafenona Amiodarona Bepridil Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina | No estudiada. Se espera que darunavir/ritonavir incremente las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos (inhibición de CYP3A y CYP2D6) | Se requiere precaución y se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica, si está disponible, para estos medicamentos cuando se coadministran con darunavir/ritonavir.<br>La coadministración de darunavir/ ritonavir con amiodarona, bepridil, dronedarona, ivabradina, quinidina, o ranolazina está contraindicada (ver la sección 4.3). |
| Digoxina | Digoxina AUC ↑<br>$C_{max}$ ↑<br>(↑ digoxina de la inhibición probable de P-gp) | Debido a que digoxina tiene un índice terapéutico estrecho, se recomienda que se prescriba inicialmente la dosis más baja posible para los pacientes que toman darunavir/ritonavir. La dosis de digoxina debe ser valorada cuidadosamente para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa el estado clínico general del sujeto. |
| **ANTIBIÓTICOS** | | |
| Claritromicina | #Darunavir AUC ↓<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↓<br>claritromicina AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑<br>(↑ claritromicina de la inhibición de CYP3A y la posible inhibición de P-gp) | Se debe ejercitar precaución cuando se combine claritromicina con darunavir/ritonavir.<br>Para los pacientes con insuficiencia renal, se debe consultar la información del producto para claritromicina para la dosis recomendada. |
| ***Rifampicinas*** | | |
| Rifampicina<br>Rifapentina | No estudiada. Rifapentina y rifampicina son inductores potentes de CYP3A y reducen las concentraciones de otros inhibidores de proteasa, lo que puede resultar en falla virológica y desarrollo de resistencia (inducción de la enzima CYP450). Durante los intentos para superar la exposición reducida al incrementar la dosis de otros inhibidores de proteasa con ritonavir a dosis baja, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina. | La combinación de rifampicina y darunavir/ritonavir está contraindicada (ver la sección 4.3).<br>No se recomienda la combinación de rifapentina y darunavir/ritonavir. |
| Rifabutina | Darunavir AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑<br>rifabutina AUC↑<br>$C_{max}$ ↔<br>(Rifabutina es un inductor y substrato de CYP3A.) | Se requiere una reducción de la dosis de rifabutina por 75% de la dosis usual de 300 mg/día (a 150 mg cada dos días) y un monitoreo incrementado para los eventos adversos relacionados con rifabutina en los pacientes que reciben darunavir/ritonavir. En el evento de efectos secundarios, se debe considerar un incremento adicional del intervalo de dosificación para rifabutina y el monitoreo de los niveles de rifabutina.<br>En base en el perfil de seguridad de darunavir/ritonavir, el aumento en la exposición a darunavir en presencia de rifabutina no requiere un ajuste de la dosis para darunavir/ritonavir. |
| **ANTICOAGULANTES/INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN DE PLAQUETAS** | | |
| Apixaban Edoxaban Rivaroxaban | No estudiada. La coadministración de darunavir/ritonavir con estos anticoagulantes puede incrementar las concentraciones del anticoagulante, e incrementar el riesgo de sangrado (inhibición de CYP3A y P-gp) | No se recomienda el uso de darunavir/ ritonavir y estos anticoagulantes. |
| Dabigatran Ticagrelor<br><br>Clopidogrel | No estudiada. La coadministración con darunavir/ ritonavir puede incrementar sustancialmente la exposición a dabigatran o ticagrelor.<br>No estudiada. Se espera que la coadministración de clopidogrel con darunavir/ritonavir reduzca la concentración plasmática del metabolito activo de clopidogrel, que puede reducir la actividad antiplaquetaria de clopidogrel. | La administración concomitante de darunavir/ ritonavir con dabigatran o ticagrelor está contraindicada (ver la sección 4.3).<br>No se recomienda la coadministración de clopidogrel con darunavir/ ritonavir.<br>Se recomienda el uso de antiplaquetarios no afectados por la inhibición o inducción de CYP )p.ej. Prasugrel). |
| Warfarina | No estudiada. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con darunavir/ritonavir. | Se recomienda que la relación normalizada internacional (INR) sea monitoreada cuando se combine warfarina con darunavir/ritonavir. |
| **ANTICONVULSIVOS** | | |
| Fenobarbital<br>Fenitoína | No estudiada. Se espera que fenobarbital y fenitoína reduzcan las concentraciones plasmáticas de darunavir/ ritonavir (inducción de enzimas de CYP450) | Darunavir/ritonavir no debe usarse en combinación con estos medicamentos. |
| Carbamazepina | Darunavir AUC ↔<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↔<br>carbamazepina<br>AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑ | No se recomiendan ajustes de la dosis para darunavir/ ritonavir. Si se debe coadministrar darunavir/ ritonavir y carbamazepina, los pacientes deben ser monitoreados para eventos adversos relacionados con carbamazepina.<br>De ser posible, se debe monitorear las concentraciones de carbamazepina y su dosis debe valorarse para una respuesta adecuada. Puede ser necesario reducir la dosis de carbamazepina por un 25-50% en presencia de darunavir/ritonavir. |
| Clonazepam | No estudiada. La coadministración con darunavir/ ritonavir con clonazepam puede incrementar las concentraciones de clonazepam.<br>(inhibición de CYP3A) | Se recomienda el monitoreo clínico cuando se coadministre darunavir/ritonavir y clonazepam. |
| **ANTIDEPRESIVOS** | | |
| Paroxetina | #Darunavir AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↔<br>paroxetina<br>AUC ↓<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↓ | Si se coadministran antidepresivos con darunavir/ ritonavir, se recomienda la valoración de la dosis del antidepresivo en base en una evaluación de la respuesta del antidepresivo. Asimismo, los pacientes en una dosis estable de antidepresivos que inician el tratamiento con darunavir/ ritonavir deben ser monitoreados para la respuesta del antidepresivo. |
| Sertralina | #Darunavir AUC ↔<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↔<br>sertralina AUC ↓<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↓ | |
| Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona | El uso concomitante de darunavir/ritonavir y estos antidepresivos puede aumentar las concentraciones del antidepresivo (inhibición de CYP2D6 y CYP3A) (inhibición de CYP3A) | Se recomienda el monitoreo clínico cuando se coadministre darunavir/ritonavir con estos antidepresivos, y puede ser necesario ajustar la dosis del antidepresivo. |
| **ANTIEMÉTICOS** | | |
| Domperidona | No estudiada.<br>Domperidona es metabolizado principalmente por CYP3A4. | La coadministración de domperidona con darunavir/ ritonavir está contraindicada, debido a que se puede incrementar el riesgo de los eventos adversos cardiacos de domperidona. |
| **ANTIFÚNGICOS** | | |
| Voriconazol | No estudiada. Ritonavir puede reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol (inducción de enzimas de CYP450) | No se debe combinar voriconazol con darunavir&/ ritonavir, a menos que una evaluación de los beneficios y riesgos justifique el uso de voriconazol. |
| Ketoconazol | #Darunavir AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑<br>ketoconazol AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑<br>(inhibición de CYP3A) | Se requiere precaución y se recomienda el monitoreo clínico. Cuando se requiera la coadministración, la dosis diaria de ketoconazol no debe exceder 200 mg. |
| Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol | No estudiada. Darunavir puede aumentar las concentraciones en plasma del antifúngico; fluconazol, isavuconazol, itraconazol, o posaconazol pueden incrementar las concentraciones de darunavir. (inhibición de CYP3A e inhibición de P-gp) | Se requiere precaución y se recomienda el monitoreo clínico. Cuando se requiera la coadministración, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder 200 mg. |
| Clotrimazol | No estudiada. El uso sistémico concomitante de clotrimazol y darunavir/ ritonavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de darunavir y clotrimazol.<br>darunavir AUC24h ↑ (basado en un modelo de farmacocinéticas de población) | Se requiere precaución y se recomienda el monitoreo clínico cuando se requiera la coadministración de clotrimazol. |
| **MEDICAMENTOS ANTI GOTA** | | |
| Colchicina | No estudiada. El uso concomitante de colchicina y darunavir/ritonavir puede incrementar la exposición a colchicina (inhibición de CYP3A y P-gp). | Se recomienda reducir la dosis de colchicina o interrumpir el tratamiento con colchicina en pacientes con función renal y hepática normales si se requiere el tratamiento con darunavir/ritonavir. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática no deben recibir colchicina con darunavir/ritonavir (ver las secciones 4.3 y 4.4). |
| **ANTIPALÚDICOS** | | |
| Arteméter/lumefantrina | Darunavir AUC ↔<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↔<br>arteméter y dihidroartemisinina AUC ↓<br>$C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↓<br>lumefantrina AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑ | La combinación de darunavir y Arteméter/lumefantrina está contraindicada debido al incremento en la exposición a lumefantrina. |
| Artemisinina | La coadministración puede incrementar la exposición de la comedicación, y puede ser necesario un ajuste de la dosis. Monitorear el efecto clínico. | Puede ser necesario un ajuste de la dosis. Monitorear el efecto clínico. |
| Halofantrina | No estudiada.<br>Halofantrina es metabolizada extensivamente por CYP3A4. Se espera que la inhibición del metabolismo de halofantrina por ritonavir incremente la exposición a halofantrina y puede potencialmente prolongar el intervalo QT. | La administración concomitante de darunavir potenciado y halofantrina está contraindicada.<br>Halofantrina tiene un índice terapéutico estrecho, con un riesgo incrementado de prolongación de QT a exposiciones superiores. |
| Mefloquina | La coadministración puede incrementar la exposición a la comedicación. | Se recomienda precaución y monitoreo estrecho. |
| Proguanil | La coadministración puede reducir la exposición a proguanil. | La coadministración de atovacuona/proguanil debe evitarse cuando sea posible. Si se juzga como clínicamente necesaria, considere tomar atovacuona/proguanil con una comida alta en grasas para incrementar su biodisponibilidad e incremente la dosis de ser necesario. |
| Quinina | La coadministración puede incrementar la exposición a quinina. | Adicionalmente, se recomienda precaución, ya que la quinina tiene un riesgo de prolongación de QT. Se recomienda el monitoreo de ECG. |
| **ANTINEOPLÁSICOS** | | |
| Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina<br><br>Everolimus Irinotecan | No estudiada. Se espera que darunavir/ritonavir incremente las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos antineoplásicos (inhibición de CYP3A) | Las concentraciones de estos medicamentos pueden incrementarse cuando se coadministran con darunavir/ ritonavir, resultando potencialmente en eventos adversos incrementados usualmente asociados con estos agentes.<br>Se debe ejercitar precaución cuando se combinen estos medicamentos antineoplásicos con darunavir/ritonavir<br>No se recomienda el uso concomitante de everolimus o irinotecan y darunavir/ritonavir. |
| **ANTIPSICÓTICOS** | | |
| Quetiapina | No estudiada. Debido a la inhibición de CYP3A por darunavir/ritonavir, se espera que se incrementen las concentraciones de los antipsicóticos. | La administración concomitante de darunavir/ritonavir y quetiapina está contraindicada, ya que puede incrementar la toxicidad relacionada con quetiapina. Las concentraciones incrementadas de quetiapina pueden conducir a coma ( ver la sección 4.3). |
| Perfenazina Risperidona Tioridazina<br><br>Lurasidona Pimozida Sertindol | No estudiada. Se espera que darunavir/ritonavir incrementen las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos (inhibición de CYP3A, CYP2D6 yP-gp) | Puede ser necesaria la reducción de la dosis de estos antipsicóticos cuando se coadministren con darunavir/ ritonavir.<br>La administración concomitante de darunavir/ritonavir y lurasidona, pimozida o sertindol está contraindicada (ver la sección 4.3). |
| **BETA BLOQUEADORES** | | |
| Carvedilol Metoprolol Timolol | No estudiada. Se espera que darunavir/ritonavir aumente las concentraciones plasmáticas de estos beta-bloqueadores (inhibición de CYP2D6) | Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministre darunavir/ ritonavir con beta-bloqueadores. Se debe considerar una dosis más baja del beta-bloqueador. |
| **BLOQUEADORES DEL CANAL DE CALCIO** | | |
| Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamil | No estudiada. Se espera que darunavir/ritonavir aumente las concentraciones plasmáticas de los bloqueadores del canal de calcio.<br>(inhibición de CYP3A CYP2D6) | Se recomienda el monitoreo de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administren concomitantemente con darunavir/ritonavir |
| **CORTICOSTEROIDES** | | |
| Corticosteroides metabolizados primariamente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesónida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona, dexametasona (sistémica)) | Darunavir AUC ↓<br>$C_{min}$↓ $C_{max}$ ↓<br>fluticasona propionato AUC ↑<br>$C_{min}$↑ $C_{max}$ ↑<br>Otros corticosteroides: interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar cuando se coadministran con darunavir/ritonavir, resultando en concentraciones séricas de cortisol reducidas. | La administración concomitante de darunavir/ritonavir y corticosteroides metabolizados por CYP3A (p.ej. fluticasona, propionato u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede incrementar el riesgo de efectos sistémicos de corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal. No se recomienda la coadministración con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio del tratamiento supere el riesgo, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados para efectos sistémicos de corticosteroides.<br>Se debe considerar la reducción de la dosis con monitoreo estrecho de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un corticosteroide que no sea un substrato para CYP3A (p.ej. beclometasona). Adicionalmente, en el caso de retiro de los corticosteroides, puede ser necesario prolongar la reducción progresiva de la dosis. |
| **RECEPTOR DE ENDOTELINA** | | |
| Bosentan | No estudiada. El uso concomitante de bosentan y darunavir/ ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentan.<br>Se espera que bosentan reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir (inducción de CYP3A). | Cuando se administre concomitantemente con darunavir/ritonavir, el paciente debe ser monitoreado para los efectos secundarios de bosentan. |
| **ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA EL VIRUS DE HEPATITIS C** | | |
| Elbasvir/grazoprevir | Darunavir/ritonavir puede aumentar la exposición a grazoprevir.<br>(inhibición de CYP3A y OATP1B) | El uso concomitante de darunavir/ ritonavir y elbasvir/ grazoprevir está contraindicado (ver la sección 4.3). |
| Glecaprevir/pibrentasvir | Darunavir/ritonavir puede aumentar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir.<br>(inhibición de P-gp, BCRP y OATP1B1/3) | No se recomienda la coadministración de darunavir/ ritonavir con glecaprevir/ pibrentasvir. |
| Dasabuvir+ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir | Darunavir $C_{max}$ ↓<br>AUC ↓<br>$C_{min}$↓<br>dasabuvir $C_{max}$ ↔ AUC↔<br>$C_{min}$↔<br>ombitasvir $C_{max}$ ↔ AUC ↔<br>$C_{min}$↔<br>paritaprevir $C_{max}$ ↑ AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ | Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg no debe utilizarse, debido a que el medicamento coadministrado ya contiene ritonavir. |
| Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir | Darunavir $C_{max}$ ↔ AUC↔<br>$C_{min}$↔<br>ombitasvir $C_{max}$ ↔ AUC ↔<br>$C_{min}$↔<br>paritaprevir $C_{max}$ ↑ AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ | |
| Ledipasvir | Darunavir $C_{max}$ ↔ AUC↔<br>$C_{min}$↔<br>ledipasvir $C_{max}$ ↑ AUC↑<br>$C_{min}$ ↑ | No se requiere ajustar la dosis. |
| Sofosbuvir | darunavir $C_{max}$ ↔ AU C ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>sofosbuvir $C_{max}$ ↑ AUC ↑<br>GS-331007 $C_{max}$ ↔ AUC ↔ | |
| Daclatasvir | Darunavir AUC: ↔<br>$C_{max}$ : ↔ $C_{min}$: ↔<br>daclatasvir AUC ↔<br>$C_{max}$ ↔ | No se requiere ajustar la dosis. |
| **PRODUCTOS HERBALES** | | |
| Hierba de St. John (*Hypericum perforatum*) | No estudiada. Se espera que la hierba de St. John reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir (inducción de CYP450). | Darunavir/ritonavir no debe utilizarse concomitantemente con productos que contienen hierba de St. John (ver la sección 4.3). Si un paciente ya está tomando hierba de St. John, interrumpa la hierba de St. John y de ser posible verifique los niveles virales. La exposición a Darunavir (y ritonavir) puede aumentarse al interrumpir la hierba de St. John. El efecto de inducción puede persistir durante al menos 2 semanas después de interrumpir la hierba de St. John. |
| **INHIBIDORES DE HMG CO-A REDUCTASA** | | |
| Lovastatina Simvastatina | No estudiada. Se espera que lovastatina y simvastatina aumenten marcadamente las concentraciones plasmáticas cuando se coadministren con darunavir/ritonavir.<br>(Inhibición de CYP3A) | Las concentraciones plasmáticas aumentadas de lovastatina o simvastatina pueden causar miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Por lo tanto, el uso concomitante de darunavir/ ritonavir con lovastatina y simvastatina está contraindicado (ver la sección 4.3). |
| Atorvastatina | Atorvastatina AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑ | Cuando se desee la administración de atorvastatina y darunavir/ritonavir, se recomienda iniciar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Se puede adaptar a la respuesta clínica un incremento gradual de la dosis de atorvastatina. |
| Pravastatina | Pravastatina AUC ↑<br>$C_{max}$ ↑ | Cuando se requiera la administración de pravastatina y darunavir/ritonavir, se recomienda iniciar con la dosis más baja posible de pravastatina y valorar hasta el efecto clínico deseado mientras se monitorea la seguridad. |
| Rosuvastatina | Rosuvastatina AUC ↑<br>$C_{max}$ ↑ | Cuando se requiera la administración de rosuvastatina y darunavir/ritonavir, se recomienda iniciar con la dosis más baja posible de rosuvastatina y valorar al efecto clínico deseado mientras se monitorea la seguridad. |
| **OTROS AGENTES MODIFICADORES DE LÍPIDOS** | | |
| Lomitapida | Se espera que darunavir/ ritonavir aumenten la exposición a lomitapida cuando se coadministran (inhibición de CYP3A) | La coadministración está contraindicada (ver la sección 4.3) |
| **RECEPTOR H2** | | |
| Ranitidina | #Darunavir AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↔ | Darunavir/ritonavir puede coadministrarse con ranitidina sin ajustar la dosis. |
| **INMUNOSUPRESORES** | | |
| Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus Everolimus | No estudiada. La exposición a estos inmunosupresores aumentará cuando se coadministren con darunavir/ritonavir.<br>(inhibición de CYP3A) | Se debe realizar el monitoreo terapéutico de los inmunosupresores cuando ocurra la coadministración.<br>No se recomienda el uso concomitante de everolimus y darunavir/ritonavir. |
| **BETA AGONISTAS INHALADOS** | | |
| Salmeterol | No estudiada. El uso concomitante de salmetrol y darunavir/ ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol. | No se recomienda el uso concomitante de salmetrol y darunavir/ritonavir. La combinación puede incrementar el riesgo de los eventos adversos cardiovasculares de salmetrol, incluyendo prolongación de QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. |
| **ANALGÉSICOS OPIOIDES / TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE OPIOIDES** | | |
| Alfentanilo | No estudiada. El metabolismo de alfentanilo es mediado por CYP3A, y puede ser inhibido por darunavir/ritonavir | El uso concomitante con darunavir/ritonavir puede requerir la reducción de la dosis de alfentanilo y el monitoreo para depresión respiratoria prolongada o retrasada. |
| Metadona | R(-) metadona AUC ↓<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↓ | No se requiere el ajuste de la dosis de metadona cuando se inicie la coadministración con darunavir/ritonavir. Sin embargo, puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se administre concomitantemente durante un período prolongado debido a la inducción del metabolismo por ritonavir.<br>Por lo tanto, se recomienda el monitoreo clínico, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento en algunos pacientes. |
| Buprenorfina/naloxona | Buprenorfina AUC ↓<br>$C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↓<br>norbuprenorfina AUC ↑<br>$C_{min}$ ↑ $C_{max}$ ↑<br>naloxona AUC ↔<br>$C_{max}$ ↔ | La relevancia clínica del aumento en los parámetros farmacocinéticos de norbuprenorfina no ha sido establecida. El ajuste de la dosis de buprenorfina puede no ser necesario cuando se coadministre con darunavir/ritonavir, pero se recomienda el monitoreo estrecho para toxicidad por opioides. |
| Fentanilo Oxicodona Tramadol | Darunavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos.<br>(inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A) | Se recomienda el monitoreo clínico cuando se coadministre darunavir/ritonavir con estos analgésicos. |
| **HORMONAS COMBINADAS** | | |
| Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/20 µg una vez al día)<br><br>Etinilestradiol Noretindrona 35 µg/1 mg una vez al día | Drospirenona AUC ↑<br>$C_{max}$ ↑<br>etinilestradiol AUC ↓<br>$C_{max}$ ↓<br>etinilestradiol AUC ↓<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↓<br>noretindrona AUC ↓<br>$C_{min}$ ↓ $C_{max}$ ↔ | Cuando se coadministre darunavir con productos que contiene drospirenona, se recomienda el monitoreo clínico debido al potencial para hiperpotasemia.<br>Se recomiendan medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos basados en estrógeno con darunavir/ritonavir. Los pacientes usando estrógeno como reemplazo hormonal deben ser monitoreados clínicamente para signos de deficiencia de estrógeno. |
| **ANTAGONISTAS OPIOIDES** | | |
| Naloxegol | No estudiada. | La coadministración de darunavir/ritonavir y naloxegol está contraindicada. |
| **INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA, TIPO 5** | | |
| Para el tratamiento de la disfunción eréctil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil | ↑ inhibidores de PDE-5 | La combinación de avanafil y darunavir/ritonavir está contraindicada (ver la sección 4.3). se requiere precaución para el uso concomitante de otros inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con darunavir/ ritonavir. Si se indica el uso concomitante de darunavir/ ritonavir con sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda sildenafil a una dosis única que no exceda 25 mg en 48 horas, vardenafil a una dosis única que no exceda 2.5 mg en 72 horas o tadalafil a una dosis única que no exceda 10 mg en 72 horas. |
| Para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar Sildenafil Tadalafil | No estudiada. El uso concomitante de sildenafil o tadalafil para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar y darunavir/ ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafil.<br>(inhibición de CYP3A) | No se ha establecido una dosis segura y efectiva de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar coadministrado con darunavir/ritonavir. Existe un potencial incrementado de eventos adversos asociados con sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, la coadministración de darunavir/ ritonavir y sildenafil usado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial está contraindicada (ver la sección 4.3). No se recomienda la coadministración de tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir/ritonavir. |
| **INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES** | | |
| Omeprazol | #Darunavir AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↔ | Darunavir/ritonavir puede ser coadministrado con inhibidores de la bomba de protones sin ajustar la dosis. |
| **SEDANTES/HIPNÓTICOS** | | |
| Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam Zoldipem Midazolam | No estudiada. Los sedantes/hipnóticos son metabolizados extensivamente por CYP3A. la coadministración con darunavir/ritonavir puede causar un gran aumento en la concentración de estos medicamentos.<br>En base en los datos para otros inhibidores de CYP3A, se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente más altas cuando midazolam es dado oralmente con darunavir/ ritonavir.<br>Si se coadministra midazolam parenteral con darunavir/ritonavir, puede causar un gran incremento en la concentración de midazolam. Datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de proteasa sugieren un incremento de 3 a 4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. | Se recomienda el monitoreo clínico cuando se coadministre darunavir/ ritonavir con estos sedantes/ hipnóticos y se debe considerar una dosis más baja de los sedantes/ hipnóticos.<br>Darunavir/ritonavir está contraindicado con triazolam. Darunavir/ritonavir está contraindicado con midazolam administrado oralmente (ver la sección 4.3); se debe tener precaución con la coadministración de darunavir/ ritonavir y midazolam parenteral.<br>Si se coadministra midazolam parenteral con darunavir/ ritonavir, debe ser en una unidad de cuidados intensivos o un escenario similar, que garantice el monitoreo clínico estrecho y el manejo médico adecuado en el caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis de midazolam. |
| **TRATAMIENTO PARA LA EYACULACIÓN PREMATURA** | | |
| Dapoxetina | No estudiada. | La coadministración de darunavir/ ritonavir con dapoxetina está contraindicada. |
| **MEDICAMENTOS UROLÓGICOS** | | |
| Fesoterodina Solifenacina | No estudiada. | Utilice con precaución. Monitoree las reacciones adversas de fesoterodina o solifenacina; puede ser necesaria la reducción de la dosis de fesoterodina o solifenacina. |

\# Los estudios utilizaron dosis más bajas que la recomendada de darunavir o con un régimen de dosificación diferente (ver la sección 4.2 Posología).
† La eficacia y seguridad del uso de darunavir con 100 mg de ritonavir y cualquier otro inhibidor de proteasa (p.ej. (fos)amprenavir y tipranavir) no ha sido establecida en pacientes con VIH. De acuerdo con los lineamientos de tratamiento actuales, generalmente no se recomienda la terapia dual con inhibidores de proteasa.

### 4.6 Uso en poblaciones especiales (como mujeres embarazadas, mujeres lactantes, pacientes pediátricos, pacientes geriátricos, etc.)

**Embarazo**
Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg puede ser utilizado durante el embarazo si es clínicamente necesario. Sin embargo, es importante considerar que los medicamentos concomitantes pueden reducir adicionalmente la exposición a darunavir (ver las secciones 4.5 y 5.2).

*Darunavir*
No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el resultado del embarazo con darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver la sección 5.3).

Darunavir coadministrado con ritonavir a dosis baja debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

*Ritonavir*
Un gran número de mujeres embarazadas (correspondiente a 6100 partos vivos) fueron expuestas a ritonavir durante el embarazo; de estas, 2800 partos vivos fueron expuestos durante el primer trimestre. Estos datos se refieren ampliamente a la exposición de ritonavir usada como un potenciador para los inhibidores de proteasa en terapia combinada. No hubo un incremento en la tasa de defectos de nacimiento en comparación con las tasas en los sistemas de vigilancia de defectos de nacimiento basados en la población. Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver la sección 5.3).

Ritonavir interactúa con los anticonceptivos orales. Por lo tanto, como una alternativa, se debe utilizar un método efectivo y seguro de anticoncepción durante el tratamiento.

***Lactancia***
Las recomendaciones actuales sobre el VIH y la lactancia (p.ej., de la OMS) deben consultarse antes de aconsejar a las pacientes sobre este tema. Las opciones preferidas pueden variar dependiendo de las circunstancias locales.

*Darunavir*
Se desconoce si darunavir pasa a la leche. Estudios en ratas mostraron que darunavir está presente en la leche a dosis altas (1 g/kg/día), resultando en toxicidad.

*Ritonavir*
Se ha detectado ritonavir en la leche. No hay información acerca de los efectos de ritonavir en el lactante o sobre los efectos del medicamento en la producción de leche.

***Fertilidad***
No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de darunavir o ritonavir en la fertilidad. Los estudios en animales no indicaron efectos dañinos de darunavir o ritonavir en la fertilidad (ver la sección 5.3).

### 4.7 Efectos en la habilidad para conducir y utilizar máquinas
Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg no tiene o tiene efectos insignificantes en la habilidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han reportado mareos en algunos pacientes y se debe tener en cuenta cuando se considere la habilidad de un paciente para conducir u operar maquinaria (ver la sección 4.8).

### 4.8 Efectos no deseados
*Resumen del perfil de seguridad*
Las reacciones adversas más frecuentes con darunavir/ritonavir son diarrea, náuseas, erupciones, cefalea y vómitos. Las reacciones graves más frecuentes son insuficiencia renal aguda, infarto al miocardio, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, trombocitopenia, osteonecrosis, diarrea, hepatitis y pirexia.

*Lista de reacciones adversas*
Las reacciones adversas se listan por clase de sistema de órganos (SOC) y frecuencia. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy comunes (≥ 1/10), comunes (≥ 1/100 a < 1/10), poco comunes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000) y frecuencia desconocida (la frecuencia no puede estimarse de los datos disponibles).

*Infecciones e infestaciones*
Poco comunes herpes simplex

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*
Poco comunes trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raras recuento de eosinófilos incrementado

*Trastornos del sistema inmune*
Poco comunes síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, hipersensibilidad (medicamento)

*Trastornos endocrinos*
Poco comunes hipotiroidismo, hormona estimulante de la tiroides en sangre incrementada

*Trastornos del metabolismo y nutrición*
Comunes diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Poco comunes gota, anorexia, apetito reducido, peso reducido, apetito incrementado, peso incrementado, hiperglucemia, resistencia a la insulina, lipoproteína de alta densidad reducida, polidipsia, lactato deshidrogenasa en sangre incrementada

*Trastornos psiquiátricos*
Comunes insomnio
Poco comunes depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, libido reducido
Raros estado de confusión, estado de ánimo alterado, inquietud

*Trastornos del sistema nervioso*
Comunes cefalea, neuropatía periférica, mareos
Poco comunes letargo, parestesia, hipostesia, disgeusia, alteraciones en la atención, deterioro de la memoria, somnolencia
Raros sincope, convulsiones, ageusia

*Trastornos oculares*
Poco comunes hiperemia conjuntival, ojo seco
Raros alteraciones visuales

*Trastornos del oído y laberinto*
Poco comunes vértigo

*Trastornos cardiacos*
Poco comunes infarto al miocardio, angina de pecho, intervalo QT prolongado, taquicardia Raros infarto agudo al miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones

*Trastornos vasculares*
Poco comunes hipertensión, rubor

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*
Poco comunes disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
Raros rinorrea

*Trastornos gastrointestinales*
Muy comunes diarrea
comunes vómitos, náuseas, dolor abdominal, amilasa en sangre incrementada, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia
poco comunes pancreatitis, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, náuseas, boca seca, malestar abdominal, estreñimiento, lipasa incrementada, eructos, disestesia oral
Raros estomatitis, hematemesis, queilitis, labios secos, lengua saburral

*Trastornos hepatobiliares*
Comunes alanina aminotransferasa incrementada
Poco comunes hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, transaminasa incrementada, aspartato aminotransferasa incrementada, bilirrubina en sangre incrementada, fosfatasa alcalina en sangre incrementada, gamma-glutamiltransferasa incrementada

*Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos*
Comunes erupciones (incluyendo erupción macular, maculopapular, papular, eritematosa y prurítica) prurito
Poco comunes angioedema, erupción generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudor nocturno, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de las uñas
Raros DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesiones cutáneas, xerodermia
Desconocido necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa generalizada

*Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conectivos*
Poco comunes mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, creatina fosfoquinasa en sangre incrementada
Raros rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones

*Trastornos renales y urinarios*
Poco comunes insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, creatinina en sangre incrementada, proteinuria, bilirrubinemia, disuria, nocturia, polaquiuria
Raros depuración renal de creatinina reducida

*Trastornos del sistema reproductivo y de mamas*
Poco comunes disfunción eréctil, ginecomastia

*Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*
Comunes astenia, fatiga
Poco comunes pirexia, dolor en el pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor
Raros escalofríos, sensación anormal xerosis

***Descripción de reacciones adversas seleccionadas***

*Erupciones*
En ensayos clínicos, las erupciones fueron en su mayoría de leves a moderadas, ocurriendo a menudo dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y resolviéndose continuando con la dosificación. En casos de reacciones cutáneas graves, ver la advertencia en la sección 4.4.

Durante el programa de desarrollo clínico de raltegravir en pacientes con experiencia con el tratamiento, las erupciones, sin importar la causalidad, fueron más comunes con los regímenes conteniendo darunavir + raltegravir en comparación con aquellos conteniendo darunavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir. Las erupciones en los estudios clínicos fueron de leves a moderadas y no resultaron en la descontinuación de la terapia (ver la sección 4.4).

*Parámetros metabólicos*
El peso y los niveles de los lípidos y glucosa en la sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral (ver la sección 4.4).

*Anormalidades musculoesqueléticas*
Creatina fosfoquinasa incrementada, mialgia, miositis y, raramente, rabdomiólisis, han sido reportados con el uso de inhibidores de proteasa, particularmente en combinación con NRTIs.

Se ha reportado osteonecrosis, particularmente en pacientes con factores de riesgo, enfermedad de VIH avanzada o en terapia antirretroviral combinada (CART) a largo plazo. Se desconoce la frecuencia de lo anterior (ver la sección 4.4).

*Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune*
En los pacientes con deficiencia inmune grave al momento del inicio de CART, puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticos o residuales. También se han reportado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Grave y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo al inicio es más variable y estos eventos pueden ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento (ver la sección 4.4).

*Sangrado en pacientes hemofílicos*
Ha habido reportes de sangrado espontáneo incrementado en pacientes con hemofilia que reciben inhibidores de proteasa antirretrovirales (ver la sección 4.4).

*Población pediátrica*
En general, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos es similar al de los adultos.

*Pacientes coinfectados con el virus hepatitis B o hepatitis C*
Es más probable que los pacientes con hepatitis B o C que reciben darunavir/ritonavir tengan elevaciones de base o emergentes del tratamiento de transaminasa hepática que aquellos sin hepatitis viral crónica (ver la sección 4.4).

***Reporte de reacciones adversas sospechadas***
La comunicación de reacciones adversas sospechadas después de la autorización de un producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/ riesgo del producto farmacéutico. Se pide a los proveedores de atención médica que reporten cualquier reacción adversa sospechada al titular de la autorización de comercialización o, de estar disponible, por medio del sistema nacional de reporte.

### 4.9 Sobredosis
*Síntomas*
La experiencia de sobredosis aguda con darunavir/ritonavir es limitada. Se han administrado dosis individuales de hasta 1600 mg de la formulación en tabletas de darunavir en combinación con ritonavir a voluntarios sanos sin síntomas adversos.

*Manejo*
No hay un antídoto específico para sobredosis con darunavir/ritonavir. El tratamiento de una sobredosis con darunavir/ritonavir consiste de medidas generales de soporte, incluyendo el monitoreo de signos vitales y del estatus clínico del paciente.

Debido a que ritonavir es metabolizado extensivamente por el hígado y tanto ritonavir como darunavir son altamente unidos a proteínas, es poco probable que la diálisis sea de beneficio para eliminar las sustancias activas.

## 5. Propiedades farmacológicas
Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para el tratamiento de infecciones con VIH, combinaciones.

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas
*Mecanismo de acción*
Darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente la escisión de las poliproteínas Gag-Pol codificadas por el VIH en las células infectadas por el virus, evitando así la formación de partículas virales infecciosas maduras.

La potenciación farmacocinética de ritonavir se basa en su potente inhibición del metabolismo mediado por CYP3A. El grado de potenciación está relacionado con la ruta metabólica del inhibidor de proteasa administrado conjuntamente y el impacto del inhibidor de proteasa administrado conjuntamente en el metabolismo de ritonavir. La inhibición máxima del metabolismo de darunavir generalmente se logra con dosis de ritonavir de 100 mg diarios a 200 mg dos veces al día.

*Actividad antiviral in vitro*
Darunavir es activo frente a cepas de laboratorio y aislados clínicos de VIH-1 y cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T con infección aguda, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores medios de EC50 que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0.7 nM). a 5.0 ng/ml). Darunavir demuestra actividad antiviral in vitro frente a un amplio panel de aislados primarios del grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y del grupo O del VIH-1 con valores de EC50 que oscilan entre < 0.1 y 4.3 nM.

Estos valores de EC50 están muy por debajo del rango de concentración de toxicidad celular del 50% de 87 a > 100 µM.

*Resistencia*
En ensayos clínicos, la respuesta virológica a darunavir/ritonavir disminuyó cuando al inicio del estudio estaban presentes 3 o más mutaciones asociadas a la resistencia a darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V y L89V) o cuando estas mutaciones se desarrollaron durante el tratamiento.

El aumento del cambio de veces de darunavir inicial en EC50 (FC) se asoció con una respuesta virológica decreciente. Se identificaron un punto de corte clínico inferior y superior de 10 y 40. Los aislados con FC inicial ≤ 10 son susceptibles; los aislados con FC > 10 a 40 tienen menor susceptibilidad; los aislados con FC > 40 son resistentes.

Las tasas más bajas de desarrollo del virus del VIH resistente se encuentran en pacientes sin tratamiento previo con ART que reciben tratamiento por primera vez con darunavir en combinación con otro ART.

*Resistencia cruzada*
Darunavir FC fue inferior a 10 para el 90% de 3309 aislados clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir, lo que demuestra que los virus resistentes a la mayoría de los PI siguen siendo sensibles a darunavir.

Las muestras de pacientes con falla virológica observada en ensayos clínicos mostraron una tasa muy baja de resistencia cruzada con otros PI en pacientes con tratamiento previo y ninguna en pacientes sin tratamiento previo.

*Eficacia clínica*
La evidencia de la eficacia de darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg una vez al día se basa en los análisis de datos de 192 semanas de un ensayo de fase III aleatorizado, controlado y abierto en pacientes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo con antirretrovirales que comparó darunavir/ ritonavir 800 mg/100 mg una vez al día con lopinavir/ritonavir

800 mg/200 mg diarios (administrados como un régimen de dos veces al día o una vez al día). Ambos brazos utilizaron un régimen de fondo fijo de tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg una vez al día y emtricitabina 200 mg una vez al día.

Se demostró la no inferioridad en la respuesta virológica al tratamiento con darunavir/ritonavir, definida como el porcentaje de pacientes con nivel plasmático de ARN del VIH-1 < 50 copias/mL (lopinavir/ritonavir 78.3% vs. darunavir/ritonavir 83.7%), se demostró (al el margen de no inferioridad predefinido del 12%) en el análisis de 48 semanas. Estos resultados fueron confirmados por datos a las 96 semanas de tratamiento y se mantuvieron hasta las 192 semanas de tratamiento.

Otro ensayo de fase III, aleatorizado, abierto, comparó darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg una vez al día con darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dos veces al día en 590 pacientes infectados por el VIH-1 previamente tratados con ART sin RAM de darunavir y una prueba de detección del VIH. -1 ARN > 1000 copias/mL. Ambos brazos utilizaron un régimen de fondo optimizado de al menos 2 NRTI. Después de 48 semanas de tratamiento, la respuesta virológica (porcentaje de pacientes con nivel de ARN del VIH-1 en plasma < 50 copias/mL) con darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg una vez al día no fue inferior (con un margen de no inferioridad del 12%) a darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dos veces al día.

*Genotipo o fenotipo de base y resultado virológico*
El genotipo de base y la FC de darunavir (cambio en la susceptibilidad en relación con la referencia) fueron un factor predictivo del resultado virológico.

*Pacientes pediátricos*
Un ensayo abierto de Fase II evaluó la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de darunavir con dosis bajas de ritonavir en 12 pacientes infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral de 12 a menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 40 kg. Estos pacientes recibieron darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg una vez al día en combinación con otros antirretrovirales. La respuesta virológica se definió como una disminución de la carga viral del ARN del VIH-1 en plasma de al menos 1.0 log10 con respecto al valor inicial. Todos los pacientes (100%) tuvieron una respuesta virológica en la semana 48. Además, en 10 (83.3%) pacientes, la carga viral se redujo a ARN del VIH-1 < 50 copias/ml según el algoritmo censurado de falla no virológica TLOVR en la semana 48.

Un ensayo abierto de Fase II evaluó la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de darunavir con dosis bajas de ritonavir en 80 pacientes infectados por el VIH-1 previamente tratados con ART de 6 a 17 años de edad y con un peso de al menos 20 kg. Estos pacientes recibieron darunavir/ritonavir dos veces al día en combinación con otros antirretrovirales. La respuesta virológica se definió como una disminución de la carga viral del ARN del VIH-1 en plasma de al menos 1.0 log10 con respecto al valor inicial. De acuerdo con el algoritmo censurado de falla no virológica de TLOVR, 24 (30%) pacientes experimentaron falla virológica, de los cuales 17 (21.3%) pacientes fueron rebotes y 7 (8.8%) pacientes no respondieron.

*Embarazo y postparto*
Darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg dos veces al día o 800 mg/100 mg una vez al día) en combinación con un régimen de base se evaluó en un ensayo clínico de 36 mujeres embarazadas (18 en cada brazo) durante el segundo y tercer trimestre, y posparto. La respuesta virológica se conservó durante todo el período de estudio en ambos brazos. No se produjo transmisión de madre a hijo en los bebés nacidos de las 31 mujeres que siguieron el tratamiento antirretroviral hasta el parto. No hubo nuevos hallazgos de seguridad clínicamente relevantes en comparación con el perfil de seguridad de darunavir/ritonavir en adultos infectados con VIH-1 (ver secciones 4.2 y 5.2).

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas
Las características de absorción de Darunavir y Ritonavir Tabletas 400mg/50mg fueron determinadas después de la administración de dos tabletas de darunavir/ritonavir 400mg/50mg en voluntarios sanos con alimentación de la siguiente manera:

| Variable farmacocinética | Valor medio* (± desviación estándar) | |
|---|---|---|
| | **Darunavir** | **Ritonavir** |
| Concentración máxima ($C_{max}$) | 8872 (± 2250) ng/mL | 681 (± 225) ng/mL |
| Área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$), una medida del grado de absorción | 94972 (± 34187) ng.h/mL | 5523 (± 2387) ng.h/mL |
| Tiempo para alcanzar la concentración máxima ($T_{max}$)# | 4.33 (1.67-4.67) h | 4.35 (1.33-6.00) h |

*media aritmética; #mediana (rango)

*Parámetros farmacocinéticos de Darunavir y Ritonavir*

| | Darunavir | Ritonavir |
|---|---|---|
| **General** | La exposición a darunavir coadministrado con ritonavir fue mayor en pacientes infectados por VIH-1 que en sujetos sanos, posiblemente debido a concentraciones más altas de glicoproteína α1-ácida (AAG) α1 en pacientes infectados por VIH-1, lo que resultó en una mayor unión de darunavir a AAG plasmático y, por lo tanto, concentraciones plasmáticas más altas. | |
| **Absorción** | | |
| Biodisponibilidad oral | Rápidamente absorbido.<br>Dosis única de 600 mg: aproximadamente 37%.<br>En presencia de ritonavir 100 mg dos veces al día: aproximadamente 82%<br>Efecto general de potenciación de PK por ritonavir: aumento de aproximadamente 14 veces en la exposición sistémica de darunavir (dosis única de 600 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir dos veces al día) (ver sección 4.4). | |
| Efectos de los alimentos | La biodisponibilidad relativa de darunavir en presencia de dosis bajas de ritonavir administrado sin alimentos es menor en comparación con la administración con alimentos. | Los alimentos disminuyen ligeramente la biodisponibilidad de ritonavir. Una dosis oral única de 100 mg de ritonavir con una comida moderada en grasas (857 kcal, 31% de calorías provenientes de grasas) o una comida rica en grasas (907 kcal, 52% de calorías provenientes de grasas) se asoció con una disminución media del 20 a 23% en AUC y $C_{max}$ de ritonavir. |
| **Distribución** | | |
| Volumen de distribución (media ± SD) | Después de la administración IV: 88.1 ± 59.0 L; aumentó a 131 ± 49.9 L en presencia de ritonavir 100 mg dos veces al día. | Después de una dosis única de 600 mg: aproximadamente 20-40 L |
| Unión in vitro a proteínas de plasma | Aproximadamente el 95% (principalmente a la glicoproteína ácida α1 plasmática) | Aproximadamente 98-99%, constante en el rango de concentración de 1 a 100 µg/mL.<br>Ritonavir se une tanto a la glicoproteína ácida α1 como a la albúmina sérica humana con afinidades comparables. |
| Distribución en los tejidos | | Los estudios en ratas mostraron las concentraciones más altas de ritonavir en el hígado, las glándulas suprarrenales, el páncreas, los riñones y la tiroides.<br>Las proporciones de tejido a plasma de aproximadamente 1 en los ganglios linfáticos de rata sugieren que el ritonavir se distribuye en los tejidos linfáticos.<br>Ritonavir penetra mínimamente en el cerebro. |
| | Principalmente metabolismo oxidativo según experimentos in vitro con microsomas hepáticos humanos.<br>Un ensayo de 14C-darunavir en voluntarios sanos mostró que la mayor parte de la radioactividad en el plasma después de una dosis única de 400 mg/100 mg de darunavir/ritonavir se debía a la sustancia activa original. Se han identificado al menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir en humanos; todos mostraron al menos 10 veces menos actividad que la actividad de darunavir contra el VIH del tipo salvaje. | Principalmente metabolismo oxidativo según estudios en animales y estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos.<br>Se han identificado cuatro metabolitos de ritonavir en el hombre. El metabolito de oxidación del isopropiltiazol (M-2) es el principal metabolito.<br>Dosis bajas de ritonavir han mostrado efectos profundos sobre la farmacocinética de otros inhibidores de la proteasa (y otros productos metabolizados por CYP3A4) y otros inhibidores de la proteasa pueden influir en la farmacocinética de ritonavir (ver sección 4.5). |
| Metabolito(s) activo(s) | Ninguno | M-2 tiene una actividad antiviral similar a la del compuesto original, pero su AUC era aproximadamente el 3% del AUC del compuesto original. |
| **Eliminación** | | |
| Vida media de eliminación | Aproximadamente 15 horas cuando se combina con ritonavir | |
| Depuración sistémica media (Cl/F) | Darunavir (150 mg): 32.8 L/hora Darunavir + ritonavir a dosis baja: 5.9 L/hora | |
| % de la dosis excretado en la orina | Después de darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg: aproximadamente 13.9%, 7.7% como fármaco sin cambios | La depuración renal de ritonavir es insignificante |
| % de la dosis excretado en las heces | Después de darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg: aproximadamente 79.5%, 41.2% como fármaco sin cambios | 86%, parte del cual se espera que sea ritonavir no absorbido |
| **Interacciones medicamentosas (in vitro)** | | |
| Transportadores | Glicoproteína P y polipéptidos transportadores de aniones OATP1A2 y OATP1B1 | Glicoproteína P y polipéptidos transportadores de aniones |
| Enzimas metabolizantes | Sistema CYP hepático, casi exclusivamente por isoenzima CYP3A4 | El sistema CYP hepático, principalmente por la familia de isoenzimas CYP3A y, en menor medida, por CYP2D6 |

***Farmacocinéticas en poblaciones especiales***

*Población pediátrica*
La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado dos veces al día en 74 pacientes pediátricos con tratamiento previo, de 6 a 17 años de edad y con un peso de al menos 20 kg, mostró que las dosis de darunavir/ritonavir basadas en el peso resultaron en una exposición a darunavir comparable a la de los adultos recibiendo darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dos veces al día.

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado una vez al día en 12 pacientes pediátricos sin tratamiento previo, de 12 a < 18 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, mostró que darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día produce una exposición a darunavir comparable a la de adultos que reciben darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg una vez al día. Por lo tanto, se puede usar la misma dosis una vez al día en adolescentes con tratamiento previo de 12 a < 18 años y que pesan al menos 40 kg sin mutaciones asociadas a la resistencia a darunavir y que tienen ARN del VIH-1 en plasma < 100 000 copias/mL y recuento de células CD4+ ≥ 100 × 106 células/L.

Además, el modelado farmacocinético y la simulación de exposiciones a darunavir en pacientes pediátricos de 3 a < 18 años confirmaron las exposiciones a darunavir observadas en los estudios clínicos y permitieron la identificación de regímenes de dosificación una vez al día de darunavir/ritonavir basados en el peso para pacientes pediátricos que pesan al menos 15 kg que no hayan recibido ART o hayan recibido tratamiento sin mutaciones asociadas a la resistencia a darunavir y que tengan un ARN del VIH-1 en plasma < 100 000 copias/ mL y un recuento de células CD4+ ≥ 100 × 106 células/L.

*Edad avanzada*
El análisis farmacocinético poblacional en pacientes infectados por el VIH mostró que la farmacocinética de darunavir no es considerablemente diferente en el rango de edad (18 a 75 años) evaluado en pacientes infectados por el VIH (12 pacientes de ≥ 65 años).

La exposición plasmática de ritonavir en pacientes de 50 a 70 años de edad cuando reciben dosis de 100 mg de ritonavir en combinación con lopinavir o en dosis más altas en ausencia de otros inhibidores de la proteasa es similar a la de adultos más jóvenes.

*Género*
El análisis farmacocinético poblacional mostró una exposición ligeramente mayor a darunavir (16,8 %) en mujeres infectadas por el VIH en comparación con los hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en AUC o $C_{max}$ de ritonavir entre hombres y mujeres.

*Insuficiencia renal*
Los resultados de un estudio de balance de masas con 14C-darunavir con ritonavir mostraron que aproximadamente el 7.7% de la dosis administrada de darunavir se excreta en la orina sin cambios.

Aunque darunavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, el análisis farmacocinético poblacional mostró que la farmacocinética de darunavir no se vio significativamente afectada en pacientes infectados por el VIH con insuficiencia renal moderada (CrCl entre 30-60 mL/min, n=20) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Los parámetros farmacocinéticos de ritonavir no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, dado que la depuración renal de ritonavir es insignificante, no se esperan cambios en la depuración corporal total en pacientes con insuficiencia renal.

*Insuficiencia hepática*
Darunavir se metaboliza y elimina principalmente por vía hepática. Un estudio de dosis múltiples con darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dos veces al día encontró que las concentraciones plasmáticas totales de darunavir en sujetos con enfermedad leve (Child-Pugh Clase A, n = 8) y moderada (Child-Pugh Clase B, n = 8) insuficiencia hepática fueron comparables con los de sujetos sanos. Sin embargo, las concentraciones de darunavir no unido aumentaron aproximadamente un 55% (Child-Pugh Clase A) y un 100% (Child-Pugh Clase B). Se desconoce la relevancia clínica de este aumento; por lo tanto, darunavir debe usarse con precaución. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de darunavir (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Después de dosis múltiples de ritonavir a voluntarios sanos (500 mg dos veces al día) y a sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child Pugh Clase A y B, 400 mg dos veces al día), la exposición a ritonavir después de la normalización de la dosis no fue significativamente diferente entre los dos grupos.

*Embarazo y postparto*
La exposición total a darunavir y ritonavir después de la toma de darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dos veces al día y darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg una vez al día como parte de un régimen antirretroviral fue generalmente menor durante el embarazo en comparación con el posparto. Sin embargo, para darunavir no unido (es decir, activo), los parámetros farmacocinéticos se redujeron menos durante el embarazo en comparación con el posparto, debido a un aumento en la fracción no unida de darunavir durante el embarazo en comparación con el posparto.

**Resultados farmacocinéticos después de darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dos veces al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el segundo trimestre y el trimestre del embarazo y posparto**

| Farmacocinética de darunavir total | Segundo trimestre (n = 12)[a] | Tercer trimestre (n = 12) | Postparto (6-12 semanas) (n = 12) |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (media ± SD) | 4668 ± 1097 ng/mL | 5328 ± 1631 ng/mL | 6659 ± 2364 ng/mL |
| $AUC_{12h}$ (media ± SD) | 39 370 ± 9597 ng·h/mL | 45 880 ± 17 360 ng·h/mL | 56 890 ± 26 340 ng·h/mL |
| $C_{min}$ (media ± SD) | 1922 ± 825 ng/mL | 2661 ± 1269 ng/mL | 2851 ± 2216 ng/mL |

a n = 11 para AUC12h

**Resultados farmacocinéticos de darunavir/ritonavir a 800 mg/100 mg una vez al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el segundo y tercer trimestre del embarazo y posparto**

| Farmacocinética de darunavir total | Segundo trimestre (n = 17) | Tercer trimestre (n = 15) | Postparto (6-12 semanas) (n = 16) |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (media ± SD) | 4964 ± 1505 ng/mL | 5132 ± 1198 ng/mL | 7310 ± 1704 ng/mL |
| $AUC_{24h}$ (media ± SD) | 62 289 ± 16 234 ng·h/mL | 61 112 ± 13 790 ng·h/mL | 92 116 ± 29 241 ng·h/mL |
| $C_{min}$ (media ± SD) | 1248 ± 542 ng/mL | 1075 ± 594 ng/mL | 1473 ± 1141 ng/mL |

En mujeres que recibieron darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dos veces al día durante el segundo trimestre del embarazo, los valores medios intraindividuales para la $C_{max}$, AUC12h y $C_{min}$ total de darunavir fueron un 28%, 26% y 26% inferiores, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el tercer trimestre del embarazo, los valores totales de $C_{max}$, AUC12h y $C_{min}$ de darunavir fueron un 18%, un 16% más bajos y un 2% más altos, respectivamente, en comparación con los valores posparto.

En mujeres que recibieron 800/100 mg de darunavir/ritonavir una vez al día durante el segundo trimestre del embarazo, los valores medios intraindividuales de $C_{max}$, AUC24h y $C_{min}$ de darunavir total fueron un 33%, 31% y 30% inferiores, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el tercer trimestre del embarazo, los valores de $C_{max}$, AUC24h y $C_{min}$ de darunavir total fueron un 29%, 32% y 50% inferiores, respectivamente, en comparación con los valores posparto.

### 5.3 Datos de seguridad preclínica
*Darunavir*
Se han realizado estudios de toxicología en animales a exposiciones hasta niveles de exposición clínica con darunavir solo, en ratones, ratas y perros y en combinación con ritonavir en ratas y perros.

En estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratones, ratas y perros, solo hubo efectos limitados del tratamiento con darunavir. En roedores, los órganos diana identificados fueron el sistema hematopoyético, el sistema de coagulación de la sangre, el hígado y la tiroides. Se observó una disminución variable pero limitada en los parámetros de glóbulos rojos (RBC), junto con aumentos en el tiempo de tromboplastina parcial activada.

Se observaron cambios en el hígado (hipertrofia de hepatocitos, vacuolización, aumento de enzimas hepáticas) y tiroides (hipertrofia folicular). En ratas, la combinación de darunavir con ritonavir produjo un pequeño aumento en el efecto sobre los parámetros de glóbulos rojos, el hígado y la tiroides y aumentó la incidencia de fibrosis de los islotes en el páncreas (solo en ratas macho) en comparación con el tratamiento con darunavir solo. En perros, no se identificaron hallazgos importantes de toxicidad ni órganos objetivo hasta exposiciones equivalentes a la exposición clínica a la dosis recomendada.

En un estudio en ratas, el número de cuerpos lúteos e implantaciones disminuyó en presencia de toxicidad materna. De lo contrario, no hubo efectos sobre el apareamiento o la fertilidad con el tratamiento con darunavir hasta 1 000 mg/kg/día y niveles de exposición por debajo (AUC-0,5 veces) de los humanos a la dosis clínicamente recomendada. Hasta los mismos niveles de dosis, no hubo teratogenicidad con darunavir en ratas y conejos cuando se trataron solos ni en ratones cuando se trataron en combinación con ritonavir. Los niveles de exposición fueron inferiores a los de la dosis recomendada en humanos. En una evaluación del desarrollo pre y posnatal en ratas, darunavir con y sin ritonavir provocó una reducción transitoria en el aumento de peso corporal de las crías antes del destete y hubo un ligero retraso en la apertura de ojos y oídos. Darunavir en combinación con ritonavir causó una reducción en el número de cachorros que exhibieron la respuesta de sobresalto en el día 15 de lactancia y redujo la supervivencia de los cachorros durante la lactancia. Estos efectos pueden ser secundarios a la exposición de las crías al principio activo a través de la leche y/o a la toxicidad materna. Ninguna función posterior al destete se vio afectada con darunavir solo o en combinación con ritonavir. En ratas jóvenes que recibieron darunavir hasta los días 23 a 26, se observó un aumento de la mortalidad con convulsiones en algunos animales. La exposición en plasma, hígado y cerebro fue considerablemente mayor que en ratas adultas después de dosis comparables en mg/kg entre los días 5 y 11 de edad. Después del día 23 de vida, la exposición fue comparable a la de las ratas adultas. Es probable que el aumento de la exposición se deba, al menos en parte, a la inmadurez de las enzimas metabolizadoras de fármacos en los animales jóvenes. No se observaron mortalidades relacionadas con el tratamiento en ratas jóvenes que recibieron dosis de 1000 mg/kg de darunavir (dosis única) el día 26 de edad o de 500 mg/kg (dosis repetida) del día 23 al 50 de edad, y el perfil de exposición y toxicidad fueron comparables a los observados en ratas adultas.

Se evaluó el potencial carcinogénico de darunavir mediante la administración por sonda oral a ratones y ratas hasta 104 semanas. Se administraron dosis diarias de 150, 450 y 1000 mg/kg a ratones y dosis de 50, 150 y 500 mg/kg a ratas. Se observaron aumentos relacionados con la dosis en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares en machos y hembras de ambas especies. Se observaron adenomas de células foliculares tiroideas en ratas macho. La administración de darunavir no provocó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de cualquier otra neoplasia benigna o maligna en ratones o ratas. Se considera que los tumores hepatocelulares y tiroideos observados en roedores tienen una relevancia limitada para los seres humanos. La administración repetida de darunavir a ratas provocó la inducción de enzimas microsomales hepáticas y un aumento de la eliminación de la hormona tiroidea, lo que predispone a las ratas, pero no a los humanos, a las neoplasias tiroideas. A las dosis más altas probadas, las exposiciones sistémicas (basadas en el AUC) a darunavir fueron entre 0.4 y 0.7 veces (ratones) y 0.7 y 1 veces (ratas), en relación con las observadas en humanos a las dosis terapéuticas recomendadas.

Después de 2 años de administración de darunavir a exposiciones iguales o inferiores a la exposición humana, se observaron cambios renales en ratones (nefrosis) y ratas (nefropatía crónica progresiva). Darunavir no fue mutagénico ni genotóxico en una batería de ensayos in vitro e in vivo que incluyeron mutación inversa bacteriana (Ames), aberración cromosómica en linfocitos humanos y prueba de micronúcleo in vivo en ratones.

*Ritonavir*
Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales identificaron los principales órganos diana como el hígado, la retina, la glándula tiroides y el riñón. Los cambios hepáticos involucraron elementos hepatocelulares, biliares y fagocíticos y estuvieron acompañados por aumentos en las enzimas hepáticas. Se han observado hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y degeneración de la retina en todos los estudios con roedores realizados con ritonavir, pero no se han observado en perros.

La evidencia ultraestructural sugiere que estos cambios en la retina pueden ser secundarios a la fosfolipidosis. Todos los cambios en la tiroides fueron reversibles al suspender el ritonavir. Se observaron cambios renales que incluyen degeneración tubular, inflamación crónica y proteinuria en ratas y se cree que son atribuibles a una enfermedad espontánea específica de la especie.

La toxicidad del desarrollo observada en ratas (embrioletalidad, disminución del peso corporal fetal y retrasos en la osificación y cambios viscerales, incluido el descenso testicular retrasado) se produjo principalmente con una dosis tóxica para la madre. La toxicidad del desarrollo en conejos (embrioletalidad, disminución del tamaño de la camada y disminución del peso fetal) se produjo con una dosis tóxica para la madre.

No se encontró que ritonavir fuera mutagénico o clastogénico en una batería de ensayos in vitro e in vivo, incluido el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames con S. typhimurium y E. coli, el ensayo de linfoma de ratón, la prueba de micronúcleo de ratón y los ensayos de aberración cromosómica en linfocitos humanos.

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de ritonavir en ratones y ratas revelaron un potencial tumorigénico específico para estas especies, pero se considera que no tienen relevancia para los humanos.

## 6. Particulares farmacéuticos

### 6.1 Lista de Excipientes
*Núcleo de las tabletas:*
Celulosa microcristalina silicificada
Crospovidona
Dióxido de silicón coloidal
Estearato de magnesio
Copovidona
Monolaurato de sorbitan
Hipromelosa
Fosfato de calcio dibásico anhidro
Fosfato de calcio dibásico deshidratado
Estearil fumarato de sodio
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Manitol

*Recubrimiento pelicular:*
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol/PEG
Hidroxipropil celulosa
Óxido de hierro amarillo
Talco
Sílice anhidro coloidal
Polisorbato

**CÓMO ES SUMINISTRADO:**
Darunavir y Ritonavir Tabletas 400 mg/50 mg son Tabletas con recubrimiento pelicular color amarillo, con forma de cápsula, con borde biselado, grabadas con 'H' en un lado y 'D8' en el otro lado.

**Empaque:**
Frasco HDPE de 30, 60 y 120

**Almacenamiento:** No almacene a más de 30°C, proteger de la humedad

**Categoría de Distribución:** Preparación por prescripción (P.P)

**Clasificación farmacológica:** 7.13 Antivirales

**No. Reg. Zimbabue:** 2022/7.13/6283

**Fecha de publicación:** Marzo de 2022

## 7. Titular de la autorización de comercialización
**HETERO LABS LIMITED, INDIA**

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