

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Darunavir Krka 400 mg compresse rivestite con film

Darunavir Krka 800 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Darunavir Krka 400 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di darunavir.

Darunavir Krka 800 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 800 mg di darunavir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Darunavir Krka 400 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, bruno giallastre, ovali, biconvesse, incise con un marchio S1 da un lato.
Dimensione compressa: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, rosso brunastre, ovali, biconvesse, incise con un marchio S3 da un lato.
Dimensione compressa: 20 x 10 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Darunavir Krka, somministrato in associazione a una bassa dose di ritonavir, è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1), in associazione con altri antiretrovirali.

Darunavir Krka 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per stabilire un regime appropriato per il trattamento dell'infezione HIV-1 in pazienti adulti e pediatrici a partire dai 3 anni di età e di peso corporeo di almeno 40 kg che sono:

- naïve al trattamento con antiretrovirali (ART) (vedere paragrafo 4.2)
- precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (ART) che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiore a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cellule $\times 10^6/l$. Nel decidere di iniziare un trattamento con darunavir in pazienti precedentemente trattati con ART, l'analisi del genotipo deve essere una guida per l'utilizzo di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV. Dopo l'inizio della terapia con darunavir, i pazienti devono essere avvisati di non modificare la dose, la forma farmaceutica o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

Il profilo di interazione di darunavir dipende dal fatto che ritonavir venga utilizzato o meno come potenziatore farmacocinetico. Pertanto, darunavir può avere differenti controindicazioni e raccomandazioni per i medicinali co-somministrati in base al fatto che sia potenziato con ritonavir (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Posologia

Darunavir deve essere sempre somministrato per via orale unitamente a basse dosi di ritonavir come potenziatore farmacocinetico e in associazione ad altri medicinali antiretrovirali. Pertanto, prima di iniziare la terapia con darunavir, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ritonavir.

Questo medicinale è disponibile solo in forma di compresse rivestite con film e pertanto non è adatto a pazienti che non riescono a inghiottire le compresse intere, ad esempio i bambini piccoli. Per l'uso in questi pazienti deve essere verificata la disponibilità di formulazioni più appropriate contenenti darunavir.

Pazienti adulti naïve alla ART

La dose raccomandata è di 800 mg una volta al giorno associata a ritonavir 100 mg una volta al giorno assunta con il cibo. Darunavir Krka 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per costruire il regime da 800 mg una volta al giorno.

Pazienti adulti precedentemente trattati con ART

I regimi posologici raccomandati sono i seguenti:

- In pazienti precedentemente trattati con ART che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM)* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiore a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cellule $\times 10^6/L$ (vedere sezione 4.1) può essere utilizzato il regime posologico da 800 mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una volta al giorno assunti con il cibo. Darunavir Krka 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per costruire il regime da 800 mg una volta al giorno.
- In tutti gli altri pazienti precedentemente trattati con ART o se il test genotipico HIV-1 non è disponibile, il regime posologico raccomandato è 600 mg due volte al giorno in associazione a ritonavir 100 mg due volte al giorno assunti con il cibo. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Darunavir Krka 600 mg compresse.

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

Pazienti pediatriche naïve al trattamento con ART (da 3 a 17 anni di età e peso corporeo di almeno 40 kg)

La dose raccomandata è 800 mg una volta al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno da assumere con il cibo.

Pazienti pediatriche precedentemente trattati con ART (da 3 a 17 anni di età e peso corporeo di almeno 40 kg)

I dosaggi raccomandati sono i seguenti:

- In pazienti precedentemente trattati con ART che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM)* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiori a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cellule $\times 10^6/L$ (vedere sezione 4.1) può essere utilizzato il regime posologico da 800 mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una volta al giorno assunti con il cibo. Darunavir Krka 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per costituire il regime da 800 mg una volta al giorno. La dose di un altro potenziatore farmacocinetico da usare con darunavir nei bambini di età inferiore ai 12 anni non è stata stabilita.
- In tutti gli altri pazienti precedentemente trattati con ART o se non è disponibile il test del genotipo HIV-1, il dosaggio del regime terapeutico raccomandato è descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di Darunavir Krka 600 mg compresse.

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

Raccomandazioni sulle dosi dimenticate

Se viene dimenticata una dose giornaliera di darunavir e/o ritonavir entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve essere istruito affinché assuma immediatamente la dose prescritta di darunavir e ritonavir insieme al cibo appena possibile. Nel caso in cui siano trascorse più di 12 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose saltata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.

Questa raccomandazione si basa sull'emivita di darunavir in presenza di ritonavir e l'intervallo raccomandato tra le dosi è di circa 24 ore.

In caso di vomito entro 4 ore dall'assunzione del medicinale, il paziente deve assumere un'altra dose di darunavir con ritonavir insieme al cibo il prima possibile. Se il paziente vomita più di 4 ore dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che il paziente assuma un'altra dose di darunavir con ritonavir fino all'orario abituale per la dose successiva.

Popolazioni speciali

Anziani

Per questa popolazione di pazienti le informazioni sono limitate e quindi darunavir deve essere utilizzato con cautela in questo gruppo di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Darunavir è metabolizzato dal sistema epatico. Non è raccomandato l'aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderato (Classe B di Child-Pugh), comunque darunavir deve essere usato con cautela in questi pazienti. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa. Una compromissione epatica severa può comportare un incremento dell'esposizione a darunavir e un peggioramento del suo profilo di sicurezza. Quindi darunavir non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica di grado severo (Classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti affetti da compromissione renale, non occorre apportare alcun aggiustamento della dose di darunavir/ritonavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Darunavir Krka non deve essere usato nei pazienti pediatrici

- sotto i 3 anni di età a causa di problemi di sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3), o
- con peso corporeo inferiore ai 15 kg, in quanto non è stata stabilita la dose per questa popolazione in un numero sufficiente di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Per le raccomandazioni sulla dose in bambini fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Darunavir Krka 600 mg compresse.

Gravidanza e postpartum

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per darunavir/ritonavir durante la gravidanza e il postpartum. Darunavir/ritonavir deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.2).

Il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pertanto, la terapia con darunavir/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con darunavir/cobicistat dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). La combinazione darunavir/ritonavir può essere considerata un'alternativa.

Modo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti ad assumere darunavir con una bassa dose di ritonavir entro 30 minuti dal completamento di un pasto. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a darunavir (vedere

paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh).

Trattamento concomitante con uno qualsiasi dei medicinali di seguito elencati, a causa dell'attesa diminuzione della concentrazione plasmatica di darunavir, ritonavir e cobicistat e per il rischio potenziale di perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Applicabile a darunavir sia esso potenziato con ritonavir o cobicistat:

- Medicinale contenente l'associazione lopinavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.5)
- Rifampicina, un potente induttore di CYP3A4, e le preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Ci si aspetta che la co-somministrazione con essi riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir, ritonavir e cobicistat che possono portare ad una perdita dell'effetto terapeutico e al possibile sviluppo di resistenze (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Applicabile a darunavir potenziato con cobicistat e non quando è potenziato con ritonavir:

- Darunavir potenziato con cobicistat è più sensibile all'induzione del CYP3A rispetto a darunavir potenziato con ritonavir. L'uso concomitante di potenti induttori di CYP3A è controindicato, dal momento che possono ridurre l'esposizione a cobicistat e darunavir portando alla perdita dell'effetto terapeutico. I potenti induttori di CYP3A includono ad es: carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Darunavir potenziato sia con ritonavir che con cobicistat inibisce l'eliminazione di principi attivi la cui *clearance* è altamente dipendente dal CYP3A, il che risulta in un aumento dell'esposizione al medicinale co-somministrato. Pertanto, il trattamento concomitante con questi medicinali per i quali l'aumento delle concentrazioni plasmatiche sia associato a eventi avversi gravi e/o che mettono a rischio la vita del paziente è controindicato (si applica a darunavir sia esso associato con ritonavir o cobicistat).

Questi principi attivi comprendono ad esempio:

- alfuzosina
- amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina
- astemizolo, terfenadina
- colchicina, quando utilizzata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.5)
- alcaloidi della segale cornuta (quali diidroergotamina, ergotamina, ergometrina e metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetina,
- domperidone,
- naloxegol
- lurasidone, pimozide, quetiapina, sertindolo (vedere paragrafo 4.5)
- triazolam, midazolam somministrato oralmente (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale vedere paragrafo 4.5)
- sildenafil quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, avanafil
- simvastatina, lovastatina e lomitapide (vedere paragrafo 4.5)
- ticagrelor (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È consigliata una regolare valutazione della risposta virologica. In caso di mancanza o perdita della risposta virologica, deve essere effettuato il test di resistenza.

Darunavir deve sempre essere somministrato per via orale con cobicistat o basse dosi di ritonavir come potenziatore farmacocinetico ed in associazione con altri medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 5.2). Quindi, prima di iniziare la terapia con darunavir, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat o ritonavir, come appropriato.

L'aumento della dose di ritonavir rispetto a quella raccomandata nel paragrafo 4.2 non ha influito significativamente sulle concentrazioni di darunavir. Non è raccomandato alterare la dose di cobicistat o ritonavir.

Darunavir si lega in modo predominante alla α 1-glicoproteina acida. Questo legame proteico è concentrazione dipendente, indicativo di saturazione di legame. Pertanto non può essere escluso lo spiazzamento di medicinali fortemente legati alla α 1-glicoproteina acida (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti precedentemente trattati con ART – monosomministrazione giornaliera

Darunavir Krka usato in associazione a cobicistat basse dosi di ritonavir in monosomministrazione giornaliera in pazienti precedentemente trattati con ART non deve essere usato in pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM) o con HIV-1 RNA ≥ 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ $<100 \times 10^6$ cellule/L (vedere paragrafo 4.2). Le combinazioni con il regime di base ottimizzato (OBR) diverse da ≥ 2 NRTI non sono state studiate in questa popolazione. Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV 1 diversi dal B (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Darunavir non è raccomandato per l'uso nei pazienti pediatrici al di sotto dei 3 anni di età o con un peso corporeo inferiore a 15 kg (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

Gravidanza

Darunavir/ritonavir deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale.

È necessario prestare cautela nelle donne in gravidanza che abbiano trattamenti concomitanti che possono ridurre ulteriormente l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

È stato dimostrato che il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg una volta al giorno durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir, con una riduzione di circa il 90% nei livelli di C_{min} (vedere paragrafo 5.2). I livelli di cobicistat diminuiscono e possono non fornire un potenziamento sufficiente. La sostanziale riduzione dell'esposizione a darunavir può causare un fallimento virologico e un aumentato rischio di trasmissione dell'infezione da HIV dalla madre al bambino. Pertanto, la terapia con darunavir/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con darunavir/cobicistat dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.6). La somministrazione di darunavir con ritonavir a basso dosaggio può essere considerata un'alternativa.

Anziani

Dal momento che le informazioni disponibili sull'impiego di darunavir nei pazienti con età superiore a 65 anni sono limitate, è necessario prestare cautela nella somministrazione di darunavir nei pazienti anziani per i quali si registrano con maggiore frequenza disfunzioni epatiche e patologie concomitanti o altre terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Reazioni cutanee gravi

Durante il programma di sviluppo clinico (n=3.063), sono state riportate in 0,4% di pazienti reazioni cutanee gravi che possono essere accompagnate da febbre e/o aumento delle transaminasi. DRESS

(Eruzione Cutanea da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici) e Sindrome di Stevens-Johnson sono state riferite raramente (< 0,1%), la necrolisi epidermica-tossica e la pustolosi esantematica acuta generalizzata sono state segnalate dopo la commercializzazione. Darunavir deve essere sospeso immediatamente se si sviluppano segni o sintomi di reazioni cutanee gravi. Queste possono includere ma non essere limitate a rash grave o rash accompagnato da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori articolari o muscolari, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, epatite e/o eosinofilia.

Il rash si è verificato più comunemente nei pazienti precedentemente trattati che ricevevano un regime contenente darunavir/ritonavir + raltegravir rispetto ai pazienti che ricevevano darunavir/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza darunavir (vedi paragrafo 4.8)

Darunavir contiene una porzione sulfonamidica. Darunavir deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da allergia nota alle sulfonamidi.

Epatotossicità

Con l'uso di darunavir è stata riferita epatite farmaco-indotta (ad es. epatite acuta, epatite citolitica). Durante il programma di sviluppo clinico (n=3.063), è stata riportata epatite in 0,5% di pazienti che ricevevano una terapia antiretrovirale di associazione contenente darunavir/ritonavir. Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa epatite cronica attiva B o C, presentano un rischio aumentato di manifestare alterazioni della funzionalità epatica, incluse reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente letali. In caso di concomitante terapia antivirale per l'epatite B o C, riferirsi al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

Prima di iniziare la terapia con darunavir usato in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir o un altro potenziatore farmacocinetico devono essere eseguiti appropriati esami di laboratorio e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento. Il monitoraggio, in caso di aumento di aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi (ASL/ALT), deve essere tenuto in considerazione per i pazienti con concomitante epatite cronica, cirrosi o in pazienti con transaminasi elevate prima del trattamento, specialmente durante i primi mesi di trattamento con darunavir usato in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir.

Qualora si evidenzia una nuova alterazione epatica o un peggioramento della stessa (incluso l'aumento clinicamente significativo degli enzimi epatici e/o sintomi come affaticamento, anoressia, nausea, ittero, urine scure, dolorabilità epatica, epatomegalia) in pazienti che stanno utilizzando darunavir in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir deve essere prontamente considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Pazienti con condizioni cliniche concomitanti

Compromissione epatica

Il profilo di sicurezza ed efficacia di darunavir non è stato determinato per i pazienti con gravi disturbi epatici concomitanti. Darunavir è quindi controindicato nei pazienti affetti da grave compromissione epatica. A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir libero darunavir deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose o precauzioni. Poiché darunavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che vengano rimossi in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale. Pertanto in questi pazienti non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose o precauzioni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Cobicistat non è stato studiato nei pazienti in dialisi e pertanto non possono essere formulate raccomandazioni per l'uso di darunavir in associazione con cobicistat in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Cobicistat diminuisce la clearance della creatinina stimata inibendo la secrezione tubulare della creatinina. Questo deve essere tenuto in considerazione se darunavir usato in associazione con

cobicistat viene somministrato in pazienti nei quali la clearance della creatinina stimata viene utilizzata per l'aggiustamento della dose dei medicinali co-somministrati (vedere paragrafo 4.2 e l'RCP del cobicistat).

Al momento ci sono dati non adeguati per determinare se la co-somministrazione di tenofovir disoproxil e cobicistat sia associata con un aumentato rischio di reazioni avverse renali rispetto al regime che include tenofovir disoproxil senza cobicistat.

Pazienti emofiliaci

Sono stati segnalati casi di aumento di sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed emartrosi nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B, trattati con gli inibitori delle proteasi PI. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose addizionale di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con gli PI è stato continuato, oppure reintrodotta nel caso in cui fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, benché il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofiliaci devono pertanto essere consapevoli della possibilità di aumento degli episodi emorragici.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia da considerarsi multifattoriale (concomitante uso di corticosteroidi, consumo di alcol, immunodepressione grave, indice di massa corporea elevato), casi di osteonecrosi sono stati riportati particolarmente in pazienti con malattia da HIV avanzata e/o esposizione prolungata alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). I pazienti devono essere avvisati di mettersi in contatto con il medico in caso in cui abbiano dolori o rigidità articolari o difficoltà di movimento delle articolazioni.

Sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria

Nei pazienti HIV positivi con immunodeficienza grave, al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART) è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro agenti patogeni opportunistici asintomatici o residui, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Di solito queste reazioni sono state osservate nelle prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi rilevanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni da micobatteri generalizzate e/o focali e polmonite causata da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*). È necessario valutare eventuali sintomi infiammatori e istituire un trattamento laddove necessario. Inoltre, negli studi clinici in cui sono stati co-somministrati darunavir e basse dosi di ritonavir, è stata osservata la riattivazione dell'herpes simplex e dell'herpes zoster.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves ed epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni con altri medicinali

Diversi studi di interazione sono stati condotti con darunavir a dosi inferiori a quelle raccomandate. Gli effetti sui medicinali co-somministrati possono, quindi, essere sottostimati e può essere indicato il monitoraggio clinico della sicurezza. Per informazioni complete sulle interazioni con altri medicinali, vedere il paragrafo 4.5.

Potenziatore farmacocinetico e medicinali concomitanti

Darunavir ha differenti profili di interazione che dipendono dal fatto che il medicinale sia potenziato con ritonavir o con cobicistat:

- Darunavir potenziato con cobicistat è più sensibile all'induzione del CYP3A: l'uso concomitante di darunavir con cobicistat e potenti induttori di CYP3A è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e non è raccomandato l'uso concomitante di deboli o moderati induttori di CYP3A (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistat con lopinavir/ritonavir, rifampicina e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- Diversamente da ritonavir, cobicistat non ha effetti di induzione su enzimi o proteine di trasporto (vedere paragrafo 4.5). Se si passa da ritonavir a cobicistat, si richiede attenzione durante le prime due settimane di trattamento con darunavir in associazione con cobicistat, in particolare se le dosi di qualsiasi altro medicinale co-somministrato sono state titolate o aggiustate durante l'uso di ritonavir come potenziatore farmacocinetico. In questi casi può essere necessario una diminuzione della dose del medicinale co-somministrato.

Efavirenz in associazione con darunavir potenziato può determinare C_{min} subottimali di darunavir. Se efavirenz è utilizzato in associazione con darunavir, quest'ultimo deve essere somministrato alla dose di 600/100 mg due volte al giorno. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Darunavir Krka 600 mg compresse (vedere paragrafo 4.5).

Farmaco-interazioni potenzialmente pericolose per la vita e fatali sono state riportate in pazienti trattati con colchicina e potenti inibitori del CYP3A e delle glicoproteine-P (P-gp) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il profilo di interazione di darunavir può differire a seconda che venga utilizzato ritonavir o cobicistat come potenziatore farmacocinetico. Pertanto, le raccomandazioni sull'uso concomitante di darunavir ed altri medicinali possono differire a seconda che darunavir venga potenziato con ritonavir o con cobicistat (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) e si richiede anche cautela durante il primo periodo di trattamento se si cambia il potenziatore farmacocinetico passando da ritonavir a cobicistat (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che influenzano l'esposizione a darunavir (ritonavir come farmaco potenziatore)

Darunavir e ritonavir sono metabolizzati da CYP3A. Ci si aspetta che i medicinali che inducono l'attività del CYP3A aumentino la clearance di darunavir e ritonavir, risultando in una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali e conseguentemente di darunavir portando ad una perdita dell'effetto terapeutico e al possibile sviluppo di resistenza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Gli induttori del CYP3A che sono controindicati includono rifampicina, erba di San Giovanni e lopinavir.

La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con altri medicinali che inibiscono il CYP3A può diminuire la *clearance* di darunavir e ritonavir, che può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir e ritonavir. La co-somministrazione con potenti inibitori di CYP3A4 non è raccomandata e si richiede cautela, queste interazioni sono descritte nella tabella seguente (es. indinavir, azoli antifungini come ilclotriazolo).

Medicinali che influenzano l'esposizione a darunavir (cobicistat come farmaco potenziatore)

Darunavir e cobicistat sono metabolizzati da CYP3A e pertanto la co-somministrazione di induttori del CYP3A può risultare in una esposizione plasmatica subterapeutica a darunavir. Darunavir potenziato con cobicistat è più sensibile all'induzione di CYP3A rispetto a darunavir potenziato con ritonavir: la co-somministrazione di darunavir/cobicistat con medicinali che sono potenti induttori di CYP3A (ad es. erba di San Giovanni, rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina) è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di darunavir/cobicistat con deboli/moderati induttori di CYP3A (ad es. efavirenz, etravirina, nevirapina, fluticasone e bosentan) non è raccomandata (vedere tabella delle interazioni seguente).

Per la co-somministrazione di potenti inibitori di CYP3A4, si applicano le stesse raccomandazioni indipendentemente dal fatto che darunavir sia potenziato con ritonavir o con cobicistat (vedere paragrafo seguente).

Medicinali che possono essere influenzati da darunavir potenziato con ritonavir

Darunavir e ritonavir sono inibitori di CYP3A, CYP2D6 e P-gp. La co-somministrazione di darunavir/ritonavir con altri medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP3A e/o CYP2D6 o trasportati da P-gp può determinare un aumento dell'esposizione sistemica di tali medicinali che può aumentare o prolungare l'effetto terapeutico e le reazioni avverse.

Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir, non deve essere associato con altri medicinali che siano altamente dipendenti dal CYP3A per la *clearance* e per i quali l'aumento di esposizione sistemica sia associato con eventi avversi gravi e/o che pongono il paziente in pericolo di vita (ristretta finestra terapeutica) (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di darunavir potenziato con medicinali che hanno metaboliti attivi formati dal CYP3A può provocare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali metaboliti attivi, con conseguente potenziale perdita del loro effetto terapeutico (vedere la tabella delle interazioni di seguito).

L'effetto complessivo di potenziamento farmacocinetico dovuto a ritonavir è stato determinato in un aumento di circa 14 volte dell'esposizione sistemica di darunavir, quando una dose singola di 600 mg di darunavir è stata somministrata per via orale in associazione con 100 mg di ritonavir due volte al giorno. Perciò darunavir deve essere somministrato solo in associazione ad potenziatore farmacocinetico (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uno studio clinico in cui è stato utilizzato un cocktail di medicinali metabolizzati dai citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 ha dimostrato aumento di attività nei citocromi CYP2C9 e CYP2C19 e inibizione dell'attività del CYP2D6, in presenza di darunavir/ritonavir, che possono essere attribuiti alla presenza della bassa dose di ritonavir. La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2D6 (quali flecainide, propafenone e metoprololo) può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con il conseguente incremento o prolungamento del loro effetto terapeutico e delle reazioni avverse. La co-somministrazione di darunavir e ritonavir e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C9 (come warfarina) e dal CYP2C19 (come metadone) può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con la conseguente diminuzione o accorciamento dei loro effetti terapeutici.

Sebbene l'effetto sul CYP2C8 sia stato studiato soltanto *in vitro*, la co-somministrazione di darunavir e ritonavir con medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C8 (quali paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide) può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con la conseguente diminuzione o accorciamento dei loro effetti terapeutici.

Ritonavir inibisce i trasportatori della glicoproteina-P (P-gp), OATP1B1 e OATP1B3 e la co-somministrazione con i substrati di questi trasportatori può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali (ad es. dabigatran etexilato, digossina, statine e bosentan; vedere Tabella delle interazioni sotto).

Medicinali che possono essere influenzati da darunavir potenziato con cobicistat

Le raccomandazioni per darunavir potenziato con ritonavir sono simili alle raccomandazioni per darunavir potenziato con cobicistat riguardo ai substrati di CYP3A4, CYP2D6, glicoproteina-P, OATP1B1 e OATP1B3 (vedere controindicazioni e raccomandazioni presentati nella sezione di cui

sopra). Cobicistat 150 mg somministrato con darunavir 800 mg una volta al giorno potenzia i parametri farmacocinetici di darunavir in maniera comparabile a quelli di ritonavir (vedere paragrafo 5.2).

Al contrario di ritonavir, cobicistat non induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. Per ulteriori informazioni sul cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del cobicistat.

Tabella delle interazioni

Gli studi di interazioni sono stati condotti solo negli adulti.

Diversi studi di interazione (indicati con # nella tabella sottostante) sono stati condotti con dosaggi di darunavir inferiori al dosaggio raccomandato o con regimi posologici diversi (vedere paragrafo 4.2 Posologia). Quindi gli effetti sui medicinali co-somministrati possono essere sottostimati e può essere indicato il monitoraggio clinico della sicurezza.

Il profilo di interazione di darunavir dipende dal fatto che venga utilizzato ritonavir o cobicistat come potenziatore farmacocinetico. Pertanto, ci possono essere differenti raccomandazioni per l'uso di darunavir con medicinali concomitanti a seconda che sia potenziato con ritonavir o cobicistat. Gli studi di interazione presentati in tabella non sono stati condotti con darunavir potenziato con cobicistat. Si applicano le stesse raccomandazioni, se non specificatamente indicato. Per ulteriori informazioni su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del cobicistat.

Le interazioni tra darunavir/ritonavir e gli agenti antiretrovirali e non antiretrovirali, sono elencate nella tabella sottostante. Il senso della freccia per ogni parametro farmacocinetico è basato sulla media geometrica con intervallo di confidenza del 90% quando compreso (\leftrightarrow), inferiore (\downarrow) o superiore (\uparrow) all'intervallo 80-125% (non determinato è indicato con "ND").

La seguente lista di esempi di interazioni farmaco-farmaco non è esaustiva e quindi la scheda tecnica di ciascun farmaco che viene co-somministrato con darunavir deve essere consultata per le informazioni relative alla via metabolica, ai meccanismi di interazione, ai rischi potenziali e alle azioni specifiche da intraprendere per quanto riguarda la co-somministrazione.

Nella tabella seguente, quando le raccomandazioni differiscono, viene specificato il potenziatore farmacocinetico. Quando le raccomandazioni sono le stesse per darunavir sia quando cosomministrato con basse dosi di ritonavir che con cobicistat, viene usato il termine "darunavir potenziato".

Tabella 1: Interazioni e raccomandazioni sulla dose in associazione con altri medicinali

Medicinali per area terapeutica	Interazione Media geometrica del cambiamento (%)	Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione
ANTIRETROVIRALI HIV		
<i>Inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C_{24h} \downarrow 38% dolutegravir C_{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * Usando studi di confronto incrociati ai dati storici di farmacocinetica	Darunavir potenziato e dolutegravir possono essere usati senza aggiustamento della dose.
Raltegravir	Alcuni studi clinici suggeriscono che raltegravir può causare una modesta riduzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir.	Allo stato attuale l'effetto di raltegravir sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non appare clinicamente rilevante. Darunavir potenziato e raltegravir può essere usato senza aggiustamento della dose.
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i>		
Didanosina	didanosina AUC \downarrow 9%	Darunavir potenziato e didanosina

400 mg una volta al giorno	didanosina C_{min} ND didanosina C_{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	può essere utilizzato senza aggiustamenti della dose. Didanosina si deve somministrare a stomaco vuoto, perciò deve essere somministrata 1 ora prima o 2 ore dopo la somministrazione di darunavir potenziato assunto con cibo.
Tenofovir disoproxil 245 mg una volta al giorno	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C_{min} ↑ 37% tenofovir C_{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C_{min} ↑ 24% #darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ tenofovir dall'effetto sui trasportatori MDR-1 nei tubuli renali)	Il monitoraggio della funzione renale può essere indicato quando darunavir potenziato è dato in associazione con tenofovir disoproxil, particolarmente in pazienti con concomitanti disturbi sistemici o renali, o in pazienti che assumono agenti nefrotossici. Daunavir co-somministrato con cobicistat diminuisce la <i>clearance</i> della creatinina. Fare riferimento al paragrafo 4.4 se la <i>clearance</i> della creatinina è usata per l'aggiustamento della dose di tenofovir disoproxil.
Emtricitabina/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	La dose raccomandata di emtricitabina/tenofovir alafenamide in cosomministrazione con darunavir potenziato è di 200/10 mg una volta al giorno.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Stavudina Zidovudina	Non studiata. Basandosi sulle differenti vie di eliminazione degli altri NRTI quali zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, che sono principalmente escrete per via renale, e abacavir il cui metabolismo non è mediato dal CYP450, non ci si aspettano interazioni tra questi medicinali e darunavir potenziato.	Darunavir potenziato può essere somministrato con questi NRTI senza aggiustamenti della dose. Darunavir co-somministrato con cobicistat diminuisce la <i>clearance</i> della creatinina. Fare riferimento al paragrafo 4.4 se la <i>clearance</i> della creatinina è usata per l'aggiustamento della dose di emtricitabina e lamivudina.
<i>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↓ 31% #darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz dall'inibizione del CYP3A) (↓ darunavir dall'induzione del CYP3A)	Il monitoraggio clinico della tossicità sul sistema nervoso centrale associata con l'aumentata esposizione ad efavirenz può essere indicato quando darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir è dato in associazione con efavirenz. Efavirenz in associazione con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno può determinare C_{min} sub-ottimali di darunavir. Se efavirenz è utilizzato in associazione con darunavir/ritonavir, quest'ultimo deve essere somministrato alla dose di 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione di darunavir co-somministrato con cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Etravirina 100 mg due volte al giorno	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C _{min} ↓ 49% etravirina C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir ed etravirina 200 mg due volte al giorno può essere somministrato senza aggiustamenti della dose. La co-somministrazione di darunavir co-somministrato con cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Nevirapina 200 mg due volte al giorno	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C _{min} ↑ 47% nevirapina C _{max} ↑ 18% #darunavir: le concentrazioni erano concordi con dati storici (↑ nevirapina dall'inibizione del CYP3A)	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e nevirapina può essere somministrato senza aggiustamenti della dose. La co-somministrazione di darunavir co-somministrato con cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina 150 mg una volta al giorno	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C _{min} ↑ 178% rilpivirina C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Darunavir potenziato e rilpivirina possono essere somministrati senza aggiustamenti della dose.
<i>Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) – senza co-somministrazione aggiuntiva di basse dosi di ritonavir†</i>		
Atazanavir 300 mg una volta al giorno	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: confronto di atazanavir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno vs. atazanavir 300 mg una volta al giorno in associazione con darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno in associazione con atazanavir 300 mg una volta al giorno.	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir ed atazanavir può essere somministrato senza aggiustamenti della dose. Darunavir co-somministrato con cobicistat non deve essere usato in associazione con altri antiretrovirali che richiedono un potenziamento farmacocinetico attraverso la cosomministrazione di un inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).
Indinavir 800 mg due volte al giorno	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: confronto di indinavir/ritonavir 800/100 mg due volte al giorno vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg in associazione con indinavir 800 mg due volte al giorno.	Quando usato in associazione con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir, in caso di intolleranza, può essere necessario un aggiustamento della dose di indinavir da 800 mg due volte al giorno a 600 mg due volte al giorno. Darunavir co-somministrato con cobicistat non deve essere usato in associazione con altri antiretrovirali che richiedono un potenziamento farmacocinetico attraverso la cosomministrazione di un inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).
Saquinavir 1.000 mg due volte al giorno	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42%	Non è raccomandato associare saquinavir con darunavir

	<p>#darunavir C_{max} ↓ 17%</p> <p>saquinavir AUC ↓ 6%</p> <p>saquinavir C_{min} ↓ 18%</p> <p>saquinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: confronto di saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg due volte al giorno.</p> <p>Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg in associazione con saquinavir 1.000 mg due volte al giorno.</p>	<p>cosomministrato con basse dosi di ritonavir. Darunavir co-somministrato con cobicistat non deve essere usato in associazione con altri antiretrovirali che richiedono un potenziamento farmacocinetico attraverso la cosomministrazione di un inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).</p>
<p><i>Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) –con co-somministrazione di basse dosi di ritonavir†</i></p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg due volte al giorno</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9%</p> <p>lopinavir C_{min} ↑ 23%</p> <p>lopinavir C_{max} ↓ 2%</p> <p>darunavir AUC ↓ 38%‡</p> <p>darunavir C_{min} ↓ 51%‡</p> <p>darunavir C_{max} ↓ 21%‡</p> <p>lopinavir AUC ↔</p> <p>lopinavir C_{min} ↑ 13%</p> <p>lopinavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>darunavir AUC ↓ 41%</p> <p>darunavir C_{min} ↓ 55%</p> <p>darunavir C_{max} ↓ 21%</p> <p>‡basato su valori di dose non normalizzati</p>	<p>A causa di una diminuzione del 40% nell'esposizione (AUC) di darunavir, non sono state stabilite dosi appropriate dell'associazione. Pertanto l'uso concomitante di darunavir potenziato e il medicinale contenente l'associazione lopinavir/ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>CCR5 ANTAGONISTI</p>		
<p>Maraviroc 150 mg due volte al giorno</p>	<p>maraviroc AUC ↑ 305%</p> <p>maraviroc C_{min} ND</p> <p>maraviroc C_{max} ↑ 129%</p> <p>le concentrazioni di darunavir, ritonavir erano concordi con dati storici</p>	<p>La dose di maraviroc deve essere 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con darunavir potenziato</p>
<p>ANTAGONISTI DEL RECETTORE α_1-ADRENERGICO</p>		
<p>Alfuzosina</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche ci si aspetta che darunavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfuzosina (inibizione del CYP3A)</p>	<p>La co-somministrazione di darunavir potenziato e alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>ANESTETICI</p>		
<p>Alfentanil</p>	<p>Non studiato. Il metabolismo di alfentanil è mediato da CYP3A e quindi può essere inibito da darunavir potenziato.</p>	<p>L'uso concomitante con darunavir potenziato può richiedere di abbassare la dose di alfentanil e richiede il monitoraggio per i rischi di depressione respiratoria prolungata o ritardata.</p>
<p>ANTIANGINOSI/ANTIARITMICI</p>		
<p>Disopiramide</p> <p>Flecainide</p> <p>Lidocaina (sistemica)</p> <p>Mexiletina</p> <p>Propafenone</p> <p>Amiodarone</p> <p>Bepiridil</p> <p>Dronedarone</p> <p>Ivabradina</p> <p>Chinidina</p> <p>Ranolazina</p>	<p>Non studiato. Ci si aspetta che darunavir potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antiaritmici. (inibizione di CYP3A e/o CYP2D6)</p>	<p>Si raccomanda cautela e un monitoraggio della concentrazione terapeutica, se disponibile, quando questi antiaritmici sono co-somministrati con darunavir potenziato.</p> <p>La co-somministrazione di amiodarone, bepiridile, dronedarone, ivabradina, chinidina o ranolazina e darunavir potenziato è controindicata (vedere paragrafo</p>

		4.3).
Digossina 0,4 mg dose singola	digossina AUC ↑ 61% digossina C _{min} ND digossina C _{max} ↑ 29% (↑ digossina dovuto alla probabile inibizione della P-gp)	Dal momento che la digossina ha una ristretta finestra terapeutica si raccomanda di prescrivere la dose iniziale più bassa possibile di digossina, nei casi in cui debba essere somministrata a pazienti in terapia con darunavir potenziato. La digossina deve essere titolata attentamente per ottenere l'effetto terapeutico desiderato, al momento della verifica dello stato clinico generale del soggetto.
ANTIBIOTICI		
Claritromicina 500 mg due volte al giorno	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C _{min} ↑ 174% claritromicina C _{max} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↑ 1% # darunavir C _{max} ↓ 17% Le concentrazioni di 14-OH-claritromicina non sono risultate rilevabili quando associato con darunavir/ritonavir. (↑ claritromicina dall'inibizione di CYP3A e dalla possibile inibizione di P-gp)	È necessaria cautela quando claritromicina è associata con darunavir potenziato. Per la dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di claritromicina.
ANTICOAGULANTI/INIBITORI DELL' AGGREGAZIONE PIASTRINICA		
Apixaban Rivaroxaban	Non studiato. La co-somministrazione di darunavir potenziato con questi anticoagulanti può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante (inibizione di CYP3A e/o P-gp).	L'uso di darunavir potenziato con un anticoagulante orale diretto (DOAC) che viene metabolizzato dal CYP3A4 e trasportato dalla P-gp non è raccomandato in quanto può portare a un aumentato rischio di sanguinamento.
Dabigatran etexilato Edoxaban	dabigatran etexilate (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg single dose:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C _{max} ↑ 22% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg single dose:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg once daily:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99% Sulla base di considerazioni teoriche, la co-somministrazione di darunavir potenziato con ticagrelor può aumentare le concentrazioni di ticagrelor (inibizione di CYP3A4)	Darunavir/ritonavir: Devono essere considerati il monitoraggio clinico e/o la riduzione della dose del DOAC quando un DOAC trasportato dalla P-gp ma non metabolizzato dal CYP3A4, incluso dabigatran etexilato ed edoxaban, è co-somministrato con darunavir/rtv. Darunavir/cobicistat: Sono richiesti il monitoraggio clinico e la riduzione della dose quando un DOAC trasportato dalla P-gp ma non metabolizzato dal CYP3A4, incluso dabigatran etexilato ed edoxaban, è co-somministrato con darunavir/cobi.

Ticagrelor	e/o glicoproteina-P).	La co-somministrazione di darunavir potenziato con dabigatran o ticagrelor è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Clopidogrel	Non studiato. Ci si aspetta che la co-somministrazione di clopidogrel con darunavir potenziato riduca la concentrazione plasmatica del metabolita attivo di clopidogrel, che può ridurre l'attività antiplastrinica di clopidogrel.	La co-somministrazione di clopidogrel con darunavir potenziato non è raccomandata. È raccomandato l'uso di altri antiaggreganti piastrinici che non sono soggetti ad inibizione o induzione di CYP (ad es. prasugrel).
Warfarin	Non studiato. Le concentrazioni di warfarin possono essere modificate quando co-somministrata con darunavir potenziato.	L'indice di normalizzazione internazionale (INR) deve essere monitorato quando warfarin è associata con darunavir potenziato.
ANTICONVULSIVANTI		
Fenobarbitale Fenitoina	Non studiato. Ci si attende che fenobarbitale e fenitoina riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e il suo potenziatore farmacocinetico. (induzione degli enzimi CYP450)	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir non deve essere usato in associazione con questi medicinali. L'uso di questi medicinali con darunavir/cobicistat è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Carbamazepina 200 mg due volte al giorno	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C _{min} ↑ 54% carbamazepina C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Non si raccomanda aggiustamento di dose per darunavir/ritonavir. In caso di necessità di cosomministrazione di darunavir/ritonavir e carbamazepina, i pazienti devono essere monitorati attentamente per potenziali eventi avversi da carbamazepina. Deve essere monitorata la concentrazione di carbamazepina ed effettuata la titolazione della dose per ottenere una risposta adeguata. In base ai dati disponibili, la dose di carbamazepina può dover essere ridotta del 25% fino al 50% in presenza di darunavir/ritonavir. L'uso di carbamazepina con darunavir co-somministrato con cobicistat è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Clonazepam	Non studiato. La cosomministrazione di darunavir potenziato con clonazepam può aumentare le concentrazioni di clonazepam. (inibizione di CYP3A)	Quando darunavir potenziato è co-somministrato con clonazepam si raccomanda il monitoraggio clinico.
ANTIDEPRESSIVI		
Paroxetina 20 mg una volta al giorno	paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C _{min} ↓ 37% paroxetina C _{max} ↓ 36%	Se gli antidepressivi sono co-somministrati con darunavir potenziato, l'approccio

<p>Sertralina 50 mg una volta al giorno</p> <p>Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodone</p>	<p>#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C_{min} ↓ 49% sertralina C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔</p> <p>In contrasto a questi dati con darunavir/ritonavir, darunavir in associazione con cobicistat può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi (inibizione CYP2D6 e/o CYP3A).</p> <p>L'uso concomitante di darunavir potenziato e questi antidepressivi può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'antidepressivo. (inibizione CYP2D6 e/o CYP3A)</p>	<p>raccomandato è una titolazione della dose dell'antidepressivo sulla base di una valutazione clinica della risposta all'antidepressivo. In aggiunta, pazienti con una dose stabilizzata di questi antidepressivi che iniziano il trattamento con darunavir potenziato devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo.</p> <p>Il monitoraggio clinico è raccomandato quando darunavir potenziato viene co-somministrato a questi antidepressivi e può essere necessario un aggiustamento della dose dell'antidepressivo.</p>
ANTI-DIABETICI		
<p>Metformina</p>	<p>Non studiato. In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che darunavir co-somministrato con cobicistat aumenti le concentrazioni plasmatiche di metformina. (inibizione di MATE1)</p>	<p>Si raccomandano un attento monitoraggio del paziente e un aggiustamento della dose di metformina nei pazienti che assumono darunavir co-somministrato con cobicistat (non applicabile per darunavir co-somministrato con ritonavir).</p>
ANTIEMETICI		
<p>Domperidone</p>	<p>Non studiata.</p>	<p>La co-somministrazione di domperidone con darunavir potenziato è controindicata.</p>
ANTIFUNGINI		
<p>Voriconazolo</p>	<p>Non studiata. Ritonavir può diminuire le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo. (induzione degli enzimi CYP450) Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire quando co-somministrato con darunavir co-somministrato con cobicistat. (inibizione degli enzimi CYP450)</p>	<p>Voriconazolo non deve essere co-somministrato con darunavir potenziato a meno che una valutazione del rapporto rischio/beneficio non giustifichi l'uso di voriconazolo.</p>
<p>Fluconazolo Isavuconazolo Itraconazolo Posaconazolo</p> <p>Clotrimazolo</p>	<p>Non studiata. Darunavir potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche degli antifungini e posaconazolo, isavuconazolo, itraconazolo o fluconazolo possono aumentare le concentrazioni di darunavir. (inibizione del CYP3A e/o della P-gp)</p> <p>Non studiata. L'uso sistemico concomitante di clotrimazolo e darunavir potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o clotrimazolo. darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (farmacocinetica basata su una</p>	<p>È necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Quando è necessaria la co-somministrazione, la dose giornaliera di itraconazolo non deve superare i 200 mg.</p>

	popolazione modello)	
MEDICINALI ANTIGOTTA		
Colchicina	Non studiata. L'uso concomitante di colchicina e darunavir potenziato può aumentare l'esposizione alla colchicina. (inibizione di CYP3A e/o P-gp)	Se è richiesta una terapia con darunavir potenziato, si raccomanda una riduzione del dosaggio della colchicina o una interruzione del trattamento con la colchicina nei pazienti con normale funzione epatica o renale. Per i pazienti con compromissione renale o epatica la somministrazione di colchicina con darunavir potenziato è controindicata (vedi paragrafi 4.3 e 4.4)
ANTIMALARICI		
Artemeter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosi a 0, 8, 24, 36, 48 e 60 ore	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% diidroartemisinina AUC ↓ 18% diidroartemisinina C _{min} ↔ diidroartemisinina C _{max} ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C _{min} ↑ 126% lumefantrina C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	L'associazione darunavir potenziato e artemeter/lumefantrina può essere usata senza aggiustamento della dose; tuttavia, a causa dell'aumento dell'esposizione di lumefantrina, l'associazione deve essere usata con cautela.
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina Rifapentina	Non studiata. Rifapentina e rifampicina sono forti induttori del CYP3A4 e hanno mostrato di causare sensibili riduzioni delle concentrazioni degli altri inibitori della proteasi, ciò può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza (induzione enzimi del CYP450). Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando il dosaggio degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate con elevata frequenza reazioni epatiche con rifampicina.	L'associazione di rifapentina e darunavir potenziato non è raccomandata. L'associazione di rifampicina con Darunavir potenziato è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina 150 mg a giorni alterni	rifabutina AUC** ↑ 55% rifabutina C _{min} ** ↑ ND rifabutina C _{max} ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C _{min} ↑ 68% darunavir C _{max} ↑ 39% ** somma dei metaboliti attivi di rifabutina (molecola progenitrice + 25-O-desacetyl metabolite) Lo studio di interazione ha evidenziato un'esposizione sistemica giornaliera per rifabutina confrontabile tra il trattamento a 300 mg (una volta al giorno) in monoterapia e 150 mg (a giorni alterni) in associazione con darunavir/ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) con un aumento dell'esposizione giornaliera di circa	Si raccomanda una riduzione della dose di rifabutina del 75% della dose abituale di 300 mg/die (ad es. rifabutina 150 mg (a giorni alterni) ed un più frequente monitoraggio degli eventi avversi correlati alla rifabutina, nei pazienti che ricevono l'associazione con darunavir co-somministrato con ritonavir. In caso di problemi di sicurezza, deve essere considerato un ulteriore aumento dell'intervallo di somministrazione di rifabutina e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici di rifabutina. Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali su un appropriato trattamento della

	<p>10 volte per il metabolita attivo 25-<i>O</i>-deacetil rifabutina. Inoltre, la AUC della somma dei metaboliti attivi della rifabutina (molecola progenitrice + metabolita 25-<i>O</i>-deacetile) era aumentata di 1,6 volte, mentre la C_{max} è rimasta comparabile.</p> <p>I dati sul confronto con il dosaggio di riferimento (150 mg una volta al giorno) non sono disponibili. (Rifabutina è un induttore e substrato del CYP3A). È stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica a darunavir quando darunavir co-somministrato con 100 mg di ritonavir era co-somministrato con rifabutina (150 mg a giorni alterni).</p>	<p>tubercolosi nei pazienti affetti da HIV. In base al profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir, questo aumento dell'esposizione a darunavir in presenza di rifabutina non comporta un aggiustamento di dose di darunavir/ritonavir. Sulla base del modello farmacocinetico, questa riduzione della dose del 75% è applicabile anche se i pazienti ricevono rifabutina a dosi diverse da 300 mg/die.</p> <p>La co-somministrazione di rifabutina e darunavir cosomministrato con cobicistat non è raccomandata.</p>
ANTINEOPLASTICI		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecano</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che darunavir potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antineoplastici. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con darunavir potenziato, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali. La co-somministrazione di uno di questi antineoplastici con darunavir potenziato deve essere fatta con cautela. L'impiego concomitante di everolimus o irinotecano e darunavir potenziato non è raccomandato.</p>
ANTIPSICOTICI/NEUROLETTICI		
<p>Quetiapina</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che darunavir potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici (inibizione di CYP3A).</p>	<p>La somministrazione concomitante di darunavir potenziato e quetiapina è controindicata in quanto può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina. L'aumento delle concentrazioni di quetiapina può portare al coma (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>Perfenazina Risperidone Tioridazina</p> <p>Lurasidone Pimozide Sertindolo</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che darunavir potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici. (inibizione di CYP3A, CYP2D6 e/o P-gp)</p>	<p>Può essere necessaria una riduzione della dose di questi medicinali quando co-somministrati con darunavir potenziato.</p> <p>La somministrazione concomitante di darunavir potenziato con lurasidone, pimozide o sertindolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
β-BLOCCANTI		
<p>Carvedilolo Metoprololo Timololo</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che darunavir potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi beta-bloccanti. (Inibizione di CYP2D6)</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio clinico quando darunavir potenziato è co-somministrato con questi betabloccanti. Si deve considerare una riduzione della dose dei betabloccanti.</p>
BLOCCANTI DEL CANALE DEL CALCIO		

Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Non studiata. Ci si attende che darunavir potenziato possa incrementare le concentrazioni plasmatiche dei bloccanti dei canali del calcio. (inibizione del CYP3A e/o CYP2D6)	Si raccomanda il controllo clinico delle terapie e delle reazioni avverse quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza a darunavir potenziato.
CORTICOSTEROIDI		
Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (compreso betametassone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)	Fluticasone: in uno studio clinico in cui ritonavir 100 mg capsule due volte al giorno è stato co-somministrato con 50 µg di fluticasone propionato intranasale (4 volte al giorno) per 7 giorni in volontari sani, la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato aumentava significativamente, mentre i livelli intrinseci di cortisolo diminuivano approssimativamente del 86% (intervallo di confidenza al 90%: 82 - 89%). Ci si aspettano effetti maggiori quando il fluticasone è assunto per via inalatoria. Sono stati riportati effetti sistemici dei corticosteroidi quali sindrome di Cushing e soppressione surrenalica in pazienti che avevano ricevuto ritonavir e fluticasone somministrato per via inalatoria o intranasale. Gli effetti di una elevata esposizione sistemica a fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono noti. Altri corticosteroidi: interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare quando somministrati in concomitanza a darunavir potenziato, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.	L'utilizzo concomitante di darunavir potenziato e corticosteroidi (tutte le vie di somministrazione) metabolizzati da CYP3A può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica. La somministrazione in concomitanza a corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i rischi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi. Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi che sono meno dipendenti dal metabolismo del CYP3A, ad esempio beclometassone in particolare per l'utilizzo a lungo termine.
Desametasone (sistemico)	Non studiata. Desametasone può ridurre le concentrazioni plasmatiche di darunavir. (induzione del CYP3A)	Desametasone per via sistemica deve essere usato con cautela quando associato con darunavir potenziato.
ANTAGONISTI DEI RECETTORI ENDOTELIALI		
Bosentan	Non studiata. L'uso concomitante di bosentan e darunavir potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di bosentan. Ci si aspetta che bosentan diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o il suo farmaco potenziatore (induzione CYP3A).	Quando somministrato in concomitanza con darunavir e basse dosi di ritonavir, la tollerabilità di bosentan nel paziente deve essere monitorata. La somministrazione concomitante di darunavir co-somministrato con cobicistat e bosentan non è raccomandata.
ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)		
Inibitori della proteasi NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir potenziato può aumentare l'esposizione a grazoprevir. (inibizione di CYP3A e OATP1B)	L'uso concomitante di darunavir potenziato e elbasvir/grazoprevir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Sulla base di considerazioni teoriche	Non è raccomandata la co-

	darunavir potenziato può aumentare l'esposizione a glecaprevir e pibrentasvir. (inibizione di P-gp, BCRP and/or OATP1B1/3)	somministrazione di darunavir potenziato con glecaprevir/pibrentasvir.
PRODOTTI ERBORISTICI		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Non studiata. Ci si aspetta che l'erba di San Giovanni diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir o il suo potenziatore farmacocinetico (induzione del CYP450)	Darunavir potenziato non deve essere usato in concomitanza a prodotti contenenti Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>) (vedere paragrafo 4.3). Se un paziente sta già assumendo l'Erba di San Giovanni, sospendere il trattamento con quest'ultima e se possibile dosare la carica virale. L'esposizione a darunavir (ed anche a ritonavir) può aumentare sospendendo l'Erba di San Giovanni. L'effetto induttivo permane per almeno altre 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con l'Erba di San Giovanni.
INIBITORI DELL'HMG CO-A REDUTTASI		
Lovastatina Simvastatina	Non studiata. Ci si aspetta che lovastatina e simvastatina abbiano un marcato aumento della concentrazione plasmatica quando co-somministrati con darunavir potenziato (inibizione CYP3A)	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina o simvastatina può causare miopatia, inclusa la rhabdomiolisi. È controindicato l'uso concomitante di darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir con lovastatina e simvastatina (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina 10 mg una volta al giorno.	atorvastatina AUC ↑ 3-4 volte atorvastatina C _{min} ↑ ≈5.5-10 volte atorvastatina C _{max} ↑ ≈2 volte # darunavir/ritonavir atorvastatina AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatina C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatina C _{min} ND ^Ω ^Ω con darunavir/cobicistat 800/150 mg	Quando sia necessario somministrare atorvastatina e darunavir potenziato, si raccomanda di iniziare con una dose di atorvastatina di 10 mg una volta al giorno. Si può successivamente aumentare gradualmente la dose di atorvastatina in base alla risposta clinica.
Pravastatina 40 mg dose singola	pravastatina AUC ↑ 81% [¶] pravastatina C _{min} ND pravastatina C _{max} ↑ 63% un aumento fino a cinque volte è stato evidenziato in un limitato sottoinsieme di soggetti	Quando è necessaria la somministrazione di pravastatina e darunavir potenziato, si raccomanda di iniziare con la dose minore possibile di pravastatina e titolare poi la dose fino all'effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.
Rosuvastatina 10 mg una volta al giorno	rosuvastatina AUC ↑ 48% ^{¶¶} rosuvastatina C _{max} ↑ 144% ^{¶¶} ¶ basati su dati pubblicati relativi adarunavir/ritonavir rosuvastatina AUC ↑ 93% [§] rosuvastatina C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatina C _{min} ND [§] [§] con darunavir/cobicistat 800/150 mg	Quando è necessaria la somministrazione di rosuvastatina e darunavir potenziato, si raccomanda di iniziare con la dose minore possibile di rosuvastatina e titolare poi la dose fino all'effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.
ALTRI AGENTI CHE MODIFICANO I LIPIDI		

Lomitapide	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che darunavir potenziato aumenti l'esposizione a lomitapide quando co-somministrato. (inibizione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
ANTAGONISTI DEL RECETTORE H2		
Ranitidina 150 mg due volte al giorno.	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir potenziato può essere co-somministrato con antagonisti del recettore H2 senza aggiustamenti della dose.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Non studiata. L'esposizione a questi immunosoppressori sarà aumentata quando co-somministrati con darunavir potenziato (inibizione CYP3A)	È necessario il monitoraggio terapeutico degli agenti immunosoppressori quando vengono co-somministrati. L'uso concomitante di everolimus e darunavir potenziato non è raccomandato.
BETA AGONISTI PER USO INALATORIO		
Salmeterolo	Non studiata. L'uso concomitante di salmeterolo e darunavir potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo.	L'uso concomitante di salmeterolo e darunavir potenziato non è raccomandato. L'associazione può causare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari da salmeterolo, comprendenti allungamento QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.
ANALGESICI NARCOTICI/TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIOIDI		
Metadone Dose individuale tra 55 mg e 150 mg una volta al giorno.	R(-) metadone AUC ↓ 16% R(-) metadone C _{min} ↓ 15% R(-) metadone C _{max} ↓ 24% Darunavir in associazione con cobicistat, contrariamente, aumenta le concentrazioni plasmatiche di methadone (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del cobicistat)	Non è necessario un aggiustamento della dose di metadone quando si inizia la cosomministrazione con darunavir potenziato. Può essere comunque necessario l'aumento della dose di metadone quando somministrato in concomitanza per un lungo periodo di tempo. È raccomandato il monitoraggio clinico dato che la terapia di mantenimento può necessitare di un aggiustamento in alcuni pazienti.
Buprenorfina/naloxone 8/2 mg–16/4 mg una volta al giorno.	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C _{min} ND naloxone C _{max} ↔	Non è stata stabilita la rilevanza clinica dell'aumento dei parametri farmacocinetici della norbuprenorfina. Possono non essere necessari aggiustamenti del dosaggio per la buprenorfina quando cosomministrata con darunavir potenziato ma è raccomandato un attento monitoraggio clinico per sintomi di tossicità agli oppiacei.
Fentanil Ossicodone Tramadol	In base a considerazioni teoriche darunavir potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi analgesici. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A).	Quando darunavir potenziato è co-somministrato con questi analgesici è raccomandato il monitoraggio clinico.
CONTRACCETTIVI A BASE DI ESTROGENI		
Drospirenone Etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg una volta al giorno)	drospirenone AUC ↑ 58% ^e drospirenone C _{min} ND ^e drospirenone C _{max} ↑ 15% ^e	Quando darunavir viene cosomministrato con un prodotto contenente drospirenone, si

<p>Etinilestradiolo Noretindrone 35 µg/1 mg una volta al giorno.</p>	<p>etinilestradiolo AUC ↓ 30%^ε etinilestradiolo C_{min} ND^ε etinilestradiolo C_{max} ↓ 14%^ε ^ε con darunavir/cobicistat</p> <p>Etinilestradiolo AUC ↓ 44%^β Etinilestradiolo C_{min} ↓ 62%^β Etinilestradiolo C_{max} ↓ 32%^β Noretindrone AUC ↓ 14%^β Noretindrone C_{min} ↓ 30%^β Noretindrone C_{max} ↔^β ^β con darunavir/ritonavir</p>	<p>raccomanda il monitoraggio clinico a causa di una possibile iperkaliemia.</p> <p>Si raccomandano misure contraccettive alternative o addizionali quando si somministrano contraccettivi orali a base di estrogeni insieme a darunavir potenziato.</p> <p>I pazienti che utilizzano estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere controllati per verificare segni di deficienza di estrogeni.</p>
ANTAGONISTI OPIOIDI		
Naloxegol	Non studiata.	La co-somministrazione di darunavir potenziato e naloxegol è controindicato.
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI, TIPO 5 (PDE-5)		
<p>Per il trattamento della disfunzione erettile Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>In uno studio di interazione[#] è stata osservata una esposizione sistemica a sildenafil paragonabile fra quella raggiunta con l'assunzione di una singola dose da 100 mg di sildenafil da solo e quella raggiunta con una dose singola di 25 mg di sildenafil co-somministrato con darunavir e una bassa dose di ritonavir.</p>	<p>L'associazione di avanafil e darunavir potenziato è controindicata (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di altri inibitori della PDE-5, per il trattamento della disfunzione erettile, con darunavir potenziato. Se l'uso concomitante di darunavir potenziato e sildenafil, vardenafil o tadalafil è indicato, si raccomanda di utilizzare sildenafil in singola dose non eccedente i 25 mg in 48 ore, vardenafil in dose singola non eccedente i 2,5 mg in 72 ore o tadalafil in dose singola non eccedente i 10 mg in 72 ore.</p>
<p>Per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Non studiata. L'uso concomitante di sildenafil o tadalafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa e darunavir potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di sildenafil o tadalafil. (inibizione di CYP3A).</p>	<p>Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace di sildenafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa cosomministrato con darunavir potenziato. Esiste un aumento potenziale degli eventi avversi associati a sildenafil (inclusi disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata e sincope). Quindi la co-somministrazione di darunavir potenziato e sildenafil, quando usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, è controindicata (vedi paragrafo 4.3).</p> <p>La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa con darunavir potenziato non è raccomandata.</p>
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
<p>Omeprazolo 20 mg una volta al giorno.</p>	<p>[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Darunavir potenziato può essere co-somministrato con gli inibitori della pompa protonica senza aggiustamenti della dose.</p>
SEDATIVI/IPNOTICI		

Buspirone Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterale) Zolpidem	Non studiata. I sedativi/ipnotici sono ampiamente metabolizzati da CYP3A. La co-somministrazione con darunavir potenziato può causare un notevole aumento delle concentrazioni di questi medicinali.	Si raccomanda il monitoraggio clinico se darunavir potenziato è cosomministrato con questi sedativi/ipnotici, e si deve considerare una riduzione della dose dei sedativi/ipnotici.
Midazolam (orale) Triazolam	Se midazolam parenterale è cosomministrato con darunavir potenziato con basse dosi di ritonavir questo può causare un notevole aumento delle concentrazioni di questa benzodiazepina. I dati provenienti dall'uso concomitante di midazolam parenterale con altri inibitori della proteasi suggeriscono un possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam di 3-4 volte.	Se darunavir potenziato è cosomministrato con midazolam per via parenterale, si consiglia di farlo in una Unità di Terapia Intensiva (UTI) o in ambiente che garantisca un monitoraggio stretto e appropriate cure mediche in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Un aggiustamento della dose di midazolam deve essere preso in considerazione specialmente se si somministra più di una dose di midazolam. Darunavir potenziato con triazolam o midazolam orale è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
TRATTAMENTO PER L'EIACULAZIONE PRECOCE		
Dapoxetina	Non studiata.	La co-somministrazione di dapoxetina con darunavir potenziato è controindicata.
FARMACI UROLOGICI		
Fesoterodina Solifenacina	Non studiata.	Usare con cautela. Monitorare per fesoteradina o solifenacina le reazioni avverse, potrebbe essere necessaria la riduzione della dose di fesoteradina o solifenacina.

[#] Sono stati effettuati studi con dosi di darunavir inferiori rispetto a quelle raccomandate o con un diverso regime posologico (vedere paragrafo 4.2 "Posologia").

[†] L'efficacia e la sicurezza dell'uso di darunavir con 100 mg di ritonavir e qualsiasi altro PI dell'HIV (ad esempio (fos) amprenavir e tipranavir) non sono state stabilite in pazienti affetti da HIV. La doppia terapia con gli inibitori delle proteasi è generalmente non raccomandata in accordo alle linee guida attuali.

[‡] Lo studio è stato condotto con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in donne in gravidanza e, conseguentemente, di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV ai neonati, devono essere presi in considerazione i dati provenienti dagli studi sugli animali così come l'esperienza clinica in donne in gravidanza.

Non esistono studi clinici adeguati e ben controllati sull'esito della gravidanza con darunavir nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano rischio diretto in gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Darunavir in co-somministrazione con basse dosi di ritonavir o un altro potenziatore farmacocinetico deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio.

Il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere paragrafo 5.2), che può essere associata a un aumentato rischio di fallimento del trattamento e ad un aumentato rischio di trasmissione dell'infezione da HIV al

bambino. La terapia con darunavir/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con darunavir/cobicistat dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento

Non è noto se darunavir sia escreto nel latte materno. Gli studi condotti sui ratti hanno dimostrato che darunavir è escreto nel latte e ad alti livelli (1.000 mg/kg/giorno) è risultato tossico sulla prole.

A di potenziali reazioni avverse nei lattanti, è necessario informare le donne di non allattare al seno in nessuna circostanza se stanno assumendo Darunavir Krka.

L'allattamento è sconsigliato nelle donne con infezione da HIV in quanto l'infezione può essere trasmessa al bambino nel latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di darunavir sulla fertilità umana. Nei ratti trattati con darunavir non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Darunavir in co-somministrazione con cobicistat o ritonavir non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, sono stati riportati casi di capogiri in alcuni pazienti, durante il trattamento con regimi terapeutici a base di darunavir in cosomministrazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir o un altro potenziatore farmacocinetico ed è quindi necessario tenerne conto quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il programma di sviluppo clinico (n=2.613, soggetti con precedente esperienza di trattamento che hanno iniziato la terapia con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno), il 51,3% dei soggetti ha avuto almeno una reazione avversa. In media, la durata totale del trattamento per i soggetti è stata di 95,3 settimane. Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici e come segnalazioni spontanee sono diarrea, nausea, rash, mal di testa e vomito. Le reazioni gravi più frequenti sono insufficienza renale acuta, infarto del miocardio, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, trombocitopenia, osteonecrosi, diarrea, epatite e piressia.

Nell'analisi alla settimana 96, il profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in soggetti naïve al trattamento è stato simile a quello evidenziato per darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno nei soggetti con precedente esperienza di trattamento con l'eccezione della nausea che è stata osservata più frequentemente nei soggetti naïve al trattamento. Questa differenza è stata causata da nausea di intensità lieve. Non sono stati identificati nuovi dati sulla sicurezza nell'analisi alla settimana 192 nei soggetti naïve al trattamento, in cui la durata media del trattamento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno è stata di 162,5 settimane.

Durante lo studio clinico di Fase III GS-US-216-130 con darunavir/cobicistat (N = 313 pazienti naïve al trattamento e precedentemente trattati) il 66,5% dei soggetti ha avuto almeno una reazione avversa. La durata media del trattamento è stata di 58,4 settimane. Le più frequenti reazioni avverse riportate erano diarrea (28%), nausea (23%), ed eruzione cutanea (16%). Le reazioni avverse gravi sono state diabete mellito, ipersensibilità a farmaci, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, eruzione cutanea e vomito.

Per le informazioni sul cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del cobicistat.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e secondo la categoria di frequenza. All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse osservate con darunavir/ritonavir negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Categoria di frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Non comune	herpes simplex
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Non comune	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia aumento degli eosinofili
Raro	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoriconoscimento, ipersensibilità a farmaci
<i>Patologie endocrine</i>	
Non comune	Ipotiroidismo, aumento dei livelli plasmatici dell'ormone stimolatore della tiroide
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	Diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia Gotta, anoressia, inappetenza, perdita di peso, aumento di peso, iperglicemia, insulino-resistenza, diminuzione di lipoproteine ad alta densità, aumento dell'appetito, polidipsia, aumento della lattato deidrogenasi plasmatica
Non comune	
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	insonnia
Non comune	depressione, disorientamento, ansia, disturbi del sonno, sogni anormali, incubi, diminuzione della libido
Raro	stato confusionale, disturbi dell'umore, irrequietezza
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	Cefalea, neuropatia periferica, capogiri
Non comune	Letargia, parestesia, ipoestesia, disgeusia, disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, sonnolenza
Raro	Sincope, convulsioni, ageusia, disturbi del ritmo delle fasi del sonno
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Non comune	Iperemia congiuntivale, secchezza oculare
Raro	Disturbi visivi
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Non comune	vertigini
<i>Patologie cardiache</i>	
Non comune	Infarto del miocardio, angina pectoris, prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, tachicardia
Raro	Infarto acuto del miocardio, bradicardia sinusale, palpitazioni
<i>Patologie vascolari</i>	
Non comune	Iperensione, vampate
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Non comune	Dispnea, tosse, epistassi, irritazione della gola

Raro	Rinorrea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune	Diarrea
Comune	Vomito, nausea, dolore dell'addome, aumento dell'amilasi ematica, dispepsia, distensione dell', flatulenza
Non comune	Pancreatite, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite aftosa, conato di vomito, bocca secca, malessere addominale, stipsi, aumento della lipasi, eruttazione, disestesia orale
Raro	Stomatite, ematemesi, cheilite, labbra secche, lingua patinata
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	Aumento di alanina aminotransferasi
Non comune	Epatite, epatite citolitica, steatosi epatica, epatomegalia, aumento delle transaminasi, aumento di aspartato aminotrasferasi, aumento della bilirubina plasmatica, aumento della fosfatasi alcalina plasmatica, aumento della gamma-glutamyl trasferasi
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	Eruzione cutanea (incluso esantema maculare, maculo-papulare, papulare, eritematoso ed esantema pruriginoso), prurito
Non comune	Angioedema, eruzione cutanea generalizzata, dermatite allergica, orticaria, eczema, eritema, iperidrosi, sudorazione notturna, alopecia, acne, secchezza cutanea, pigmentazione delle unghie
Raro	DRESS, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite seborroica, lesioni cutanee, xeroderma
Non nota	Necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Non comune	Mialgia, osteonecrosi, spasmi muscolari, debolezza muscolare, artralgia, dolore alle estremità, osteoporosi, aumento della creatinfosfochinasi plasmatica
Raro	Irrigidimento muscoloscheletrico, artrite, rigidità delle articolazioni
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	
Non comune	Insufficienza renale acuta, insufficienza renale, nefrolitiasi, aumento della creatinina plasmatica, proteinuria, bilirubinuria, disuria, nocturia, pollachiuria
Raro	Diminuzione della clearance renale della creatinina
Raro	Nefropatia da cristalli [§]
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	Disfunzione erettile, ginecomastia
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Astenia, stanchezza
Non comune	Piressia, dolore toracico, edema periferico, malessere, sensazione di caldo, irritabilità, dolore
Raro	Brividi, sensazioni anomale, xerosi

[§] reazione avversa identificata nel contesto post-marketing. Secondo le linee guida relative al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (Revisione 2, settembre 2009), la frequenza di questa reazione avversa nel contesto post-marketing è stata determinata utilizzando la "Regola del 3".

Tabella 3. Reazioni avverse osservate con darunavir/cobicistat nei pazienti adulti

Classificazione per sistemi e organi secondo	Reazione avversa
--	------------------

MedDRA Categoria di frequenza	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Comune	ipersensibilità a farmaci
Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoriconoscimento
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	Anoressia, diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperlipidemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	Sogni anormali
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune	Cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune	Diarrea, nausea
Comune	Vomito, dolore addominale, distensione addominale, dispepsia, flatulenza, aumento degli enzimi pancreatici
Non comune	Pancreatite acuta
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	Enzimi epatici aumentati
Non comune	Epatite*, epatite citolitica*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Molto comune	Eruzione cutanea (incluso maculare, maculopapulare, papulare, eritematoso, eruzione cutanea con prurito, eruzione cutanea generalizzata e dermatite allergica)
Comune	Angioedema, prurito, orticaria
Raro	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici*, sindrome di Stevens-Johnson*
Non nota	Necrolisi epidermica tossica*, pustolosi esantematica acuta generalizzata*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Comune	mialgia
Non comune	osteonecrosi*
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	
Raro	Nefropatia da cristalli* [§]
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	ginecomastia*
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Stanchezza
Non comune	Astenia
<i>Esami diagnostici</i>	
Comune	Creatinina ematica aumentata

* queste reazioni avverse non sono state riportate durante gli studi clinici con darunavir/cobicistat ma sono state notate durante il trattamento con darunavir/ritonavir e ci si aspetta che si verifichino anche con darunavir/cobicistat.

[§] reazione avversa identificata nel contesto post-marketing. Secondo le linee guida relative al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (Revisione 2, settembre 2009), la frequenza di questa reazione avversa nel contesto post-marketing è stata determinata utilizzando la "Regola del 3".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Rash

Negli studi clinici il rash è stato per lo più lieve o moderato, spesso sviluppatosi durante le prime quattro settimane di trattamento e si è risolto pur continuando la terapia. In caso di sviluppo di reazioni cutanee severe consultare l'avvertenza del paragrafo 4.4. In uno studio a singolo braccio che ha esaminato darunavir 800 mg una volta al giorno in associazione a cobicistat 150 mg una volta al giorno e altri antiretrovirali, il 2,2% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa del rash.

Durante il programma di sviluppo clinico di raltegravir nei pazienti con precedente esperienza al trattamento, il rash, indipendentemente dalla causalità, era più comunemente osservato con i regimi contenenti darunavir/ritonavir + raltegravir rispetto a quelli contenenti darunavir/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza darunavir/ritonavir. La percentuale di rash considerata correlata al

farmaco dagli sperimentatori era analoga. I tassi di rash aggiustati per l'esposizione (tutte le causalità) erano rispettivamente 10,9; 4,2 e 3,8 per 100 pazienti-anno (PYR); per il rash correlato al farmaco erano rispettivamente 2,4; 1,1 e 2,3 per 100 PYR. Questi rash osservati negli studi clinici erano di gravità da lieve a moderata e non hanno portato ad una interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie dell'apparato muscoloscheletrico

Aumento di CPK, mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi sono stati riportati con l'impiego degli inibitori della proteasi, in particolare in associazione ai NRTI.

Sono stati riferiti casi di osteonecrosi, particolarmente in pazienti con fattori di rischio noti, avanzato stadio di HIV o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di questi casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione

Nei pazienti con infezione da HIV e grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale associata (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves ed epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia in pazienti emofiliaci

Sono stati segnalati casi di emorragia spontanea in pazienti emofiliaci trattati con gli inibitori della proteasi antiretrovirali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza di darunavir con ritonavir in pazienti pediatrici è basata sull'analisi alla settimana 48 dei dati di sicurezza derivanti da tre studi clinici di Fase II. Sono state valutate le seguenti popolazioni pediatriche (vedere paragrafo 5.1):

- 80 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni, di peso corporeo pari ad almeno 20 kg, infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con terapie antiretrovirali che hanno ricevuto darunavir compresse con basse dosi di ritonavir due volte al giorno in associazione con altri farmaci antiretrovirali.
- 21 pazienti pediatrici di età compresa tra i 3 e i 6 anni, di peso corporeo da 10 kg a < 20 kg (16 partecipanti da 15 kg a < 20 kg), infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con antiretrovirali, che hanno ricevuto darunavir sospensione orale con una bassa dose di ritonavir due volte al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali.
- 12 pazienti pediatrici di età compresa tra i 12 ed i 17 anni, di peso corporeo di almeno 40 kg, infetti da HIV-1 e naïve al trattamento con antiretrovirali che hanno ricevuto darunavir compresse con una bassa dose di ritonavir una volta al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1).

Complessivamente il profilo di sicurezza in questi pazienti pediatrici è stato simile a quello osservato nella popolazione adulta.

Altre popolazioni particolari

Pazienti affetti da coinfezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

Fra i 1.968 pazienti precedentemente trattati, che hanno ricevuto darunavir in associazione a ritonavir 600/100 mg due volte al giorno, 236 pazienti erano coinfecti da epatite B o C. I pazienti coinfecti avevano maggiore probabilità di presentare aumentati livelli di transaminasi epatiche al basale e incrementi farmaco-correlati più elevati di quelli dei pazienti senza epatite virale (vedere paragrafo 4.4.).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I casi di sovradosaggio acuto nell'uomo con l'impiego di darunavir in co-somministrazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir sono limitati. Sono state somministrate a volontari sani dosi singole fino a 3.200 mg di solo darunavir come soluzione orale e fino a 1.600 mg della formulazione in compresse di darunavir in associazione a ritonavir, senza che si verificassero eventi avversi sintomatici.

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da darunavir. Il trattamento del sovradosaggio da darunavir consiste nell'attuazione delle misure generali di supporto, compresi il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione della condizione clinica del paziente.

Poiché darunavir è fortemente legato alle proteine, è improbabile che la dialisi sia utile per l'eliminazione significativa del principio attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori della proteasi, codice ATC: J05AE10.

Meccanismo d'azione

Darunavir è un inibitore della dimerizzazione e dell'attività catalitica della proteasi dell'HIV-1 (KD $4,5 \times 10^{-12}M$). Inibisce selettivamente il clivaggio delle poliproteine Gag-Pol codificate dall'HIV nelle cellule infettate dal virus, prevenendo in questo modo la formazione di particelle virali mature infettive.

Attività antivirale *in vitro*

Darunavir evidenzia un'attività contro i ceppi di laboratorio e gli isolati clinici di HIV-1 e i ceppi di laboratorio di HIV-2 nelle linee cellulari T con infezione acuta, nelle cellule mononucleate umane periferiche e nei monociti/macrofagi umani con valori medi di EC_{50} che variano da 1,2 a 8,5 nM (da 0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir dimostra di possedere un'attività antivirale *in vitro* contro un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 gruppo M (A, B, C, D, E, F, G) e gruppo O con valori di EC_{50} che variano da < 0,1 a 4,3 nM.

Questi valori di EC_{50} sono ben al di sotto del 50% del *range* di concentrazione della tossicità cellulare che va da 87 μM a > 100 μM .

Resistenza

La selezione *in vitro* dei virus resistenti a darunavir derivanti dal ceppo di riferimento HIV-1 è risultata protratta nel tempo (> 3 anni). I virus selezionati non sono stati in grado di crescere in presenza di concentrazioni di darunavir superiori a 400 nM. I virus selezionati in queste condizioni che mostravano un calo della sensibilità a darunavir (*range*: 23 – 50 volte), ospitavano da 2 a 4 sostituzioni di amminoacidi nel gene della proteasi. La diminuzione della sensibilità a darunavir dei virus emergenti nella selezione sperimentale non è spiegabile dall'emergenza di queste mutazioni sulla proteasi.

I dati degli studi clinici su pazienti precedentemente trattati con ART (studio TITAN e analisi combinata degli studi POWER 1, 2 e 3 e DUET 1 e 2) hanno evidenziato che la risposta virologica a darunavir co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio era ridotta se erano presenti 3 o più darunavir RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V e L89V) al basale o, se queste mutazioni comparivano durante il trattamento.

Aumenti di fold change (FC) di darunavir espresso come EC₅₀ al basale sono stati associati con una diminuzione della risposta virologica. Sono stati identificati i limiti inferiore e superiore di 10 e 40. Isolati con FC basale < 10 sono suscettibili; isolati con FC > 10 fino a 40 hanno una diminuita suscettibilità; isolati con FC > 40 sono resistenti (vedere sotto-paragrafo Risultati clinici).

Virus isolati da pazienti trattati con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno che sviluppavano un fallimento virologico con recidiva e che erano sensibili a tipranavir al basale sono rimasti sensibili a tipranavir dopo il trattamento, nella grande maggioranza dei casi.

I tassi più bassi di sviluppo di virus HIV resistenti sono osservati in pazienti naïve alla ART che sono trattati per la prima volta con darunavir in combinazione con altri ART.

La tabella che segue mostra lo sviluppo di mutazioni della proteasi dell'HIV e perdita di sensibilità ai PI in caso di fallimento virologico all'endpoint negli studi ARTEMIS, ODIN e TITAN.

Tabella 4. Lo sviluppo di mutazioni della proteasi dell'HIV e perdita di sensibilità ai PI in caso di fallimento virologico all'endpoint negli studi ARTEMIS, ODIN e TITAN

	ARTEMIS Settimana 192	ODIN Settimana 48		TITAN Settimana 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg Una volta al giorno N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg Una volta al giorno N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg Due volte al giorno N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg Due volte al giorno N=298
Numero totale di fallimenti virologici ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Recidive	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Soggetti mai soppressi	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Numero di soggetti con fallimento virologico e genotipi accoppiati al basale/endpoint, con sviluppo di mutazioni ^b all'endpoint, n/N				
Mutazioni primarie (maggiori) ai PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Numero di soggetti con fallimento virologico e fenotipi accoppiati al basale/endpoint, che mostra una perdita di sensibilità agli inibitori della proteasi all'endpoint rispetto al basale, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a algoritmo TLOVR non censurato per VF sulla base di HIV-1 RNA < 50 copie/ml, fatta eccezione per TITAN (HIV-1 RNA < 400 copie/ml)

^b IAS USA liste

Resistenza crociata

Il FC di darunavir è risultato minore di 10 per il 90% dei 3.309 isolati clinici resistenti ad amprenavir,

atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/o tipranavir, che evidenziano che i virus resistenti alla maggior parte degli PI, restano sensibili a darunavir.

Nei fallimenti virologici dello studio *ARTEMIS* non è stata osservata resistenza crociata con altri inibitori delle proteasi. Nei fallimenti virologici dello studio GS-US-216-130 non è stata osservata resistenza crociata con altri inibitori delle proteasi dell'HIV.

Risultati clinici

L'effetto farmacocinetico potenziante di un potenziatore farmacocinetico diverso dal ritonavir sul darunavir è stato valutato in uno studio di Fase I in soggetti sani che sono stati trattati con darunavir 800 insieme a ritonavir 100 mg o un altro potenziatore farmacocinetico una volta al giorno. I parametri farmacocinetici di darunavir allo steady state sono risultati paragonabili quando potenziati con ritonavir.

Pazienti adulti

Efficacia di darunavir 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir una volta al giorno in pazienti naïve alla ART

La prova di efficacia di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno si basa sull'analisi dei dati a 192 settimane dello studio *ARTEMIS*, randomizzato, controllato, in aperto, di Fase III, in pazienti infetti con HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale, che confronta darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con lopinavir/ritonavir 800/200 mg al giorno (somministrato due volte al giorno o una volta al giorno). In entrambi i bracci si è utilizzato un regime di base fisso costituito da tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno e emtricitabina 200 mg una volta al giorno.

La tabella sotto riportata mostra i dati di efficacia dell'analisi a 48 e a 96 settimane dello studio *ARTEMIS*:

Tabella 5. I dati di efficacia dell'analisi a 48 e a 96 settimane dello studio *ARTEMIS*.

ARTEMIS						
Risultati	Settimana 48 ^a			Settimana 96 ^b		
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg Una volta al giorno N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg Al giorno N=346	Differenza nel trattamento (differenza con 95% CI)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg Una volta al giorno N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg Al giorno N=346	Differenza nel trattamento (differenza con 95% CI)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml ^c Tutti i pazienti	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
HIV-RNA basale < 100,000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
HIV-RNA basale ≥ 100,000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Conta basale cellule CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Conta basale cellule CD4+ ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
Variazione mediana della conta delle cellule	137	141		171	188	

CD4+ rispetto al basale (x 10 ⁶ /L) ^e						
---	--	--	--	--	--	--

a Dati basati sull'analisi alla settimana 48

b Dati basati sull'analisi alla settimana 96

c Imputazioni in accordo con l'algoritmo TLOVR

d Basato sull'approssimazione normale della differenza nella % di risposta

e Imputazione: non-completati uguale fallimento: pazienti che hanno sospeso il trattamento prematuramente sono stati imputati come variazione uguale a 0

La non-inferiorità nella risposta virologica del trattamento darunavir/ritonavir, definita come percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV-RNA < 50 copie/ml, è stata dimostrata (con il margine di non-inferiorità predefinito del 12%) sia nella popolazione Intent-To-Treat (ITT) che On Protocol (OP). Tali risultati sono stati confermati dall'analisi dei dati alla settimana 96 di trattamento nello studio ARTEMIS. Questi risultati sono stati mantenuti fino a 192 settimane di trattamento nello studio ARTEMIS.

Efficacia di darunavir 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir una volta al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART

ODIN è uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto che confronta darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART infetti da HIV 1, con test di resistenza genotipica allo screening che non presentavano RAM per darunavir (cioè V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) e con HIV-1 RNA > 1.000 copie/ml allo screening. L'analisi di efficacia si basa su 48 settimane di trattamento (vedere tabella sotto). Entrambi i bracci utilizzano un regime ottimizzato di base (OBR) ≥ 2 NRTI.

Tabella 6. I dati di efficacia dello studio ODIN.

ODIN			
Risultati	Darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno + OBR N=296	Differenza di trattamento (differenza per IC 95%)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Con al basale HIV-1 RNA (copie/ml) < 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Con al basale conta delle cellule CD4+ (x 10 ⁶ /L)	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
≥ 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
< 100			
Con sottotipo HIV-1	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo B	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo AE	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Tipo C	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Altro			
media della variazione della conta di cellule CD4+ rispetto al basale (x 10 ⁶ /L) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

a Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

b Basati su una approssimazione normale della differenza di risposta in % di risposta

c Sottotipi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF e CRF06_CPX

d Differenza di medie

e Imputazione Last Observation Carried Forward

A 48 settimane, la risposta virologica al trattamento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno, definita come la percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 copie/ml, è stata dimostrata non essere inferiore (con margine di non inferiorità predefinito al 12%) a darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno per entrambe le popolazioni ITT e OP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART non deve essere somministrato a pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM) o con HIV-1 RNA ≥ 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ < 100×10^6 cellule/L (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV 1 diversi da B.

Pazienti pediatrici

Pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART di età da 12 a < 18 anni e peso corporeo di almeno 40 kg

DIONE è uno studio clinico di fase II, in aperto, che valuta farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia di darunavir associato a basse dosi di ritonavir in 12 pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e peso corporeo di almeno 40 kg, affetti da HIV-1. Questi pazienti hanno ricevuto darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in associazione ad altri farmaci antiretrovirali. La risposta virologica è stata definita come una riduzione della carica virale HIV-1 RNA nel plasma di almeno 1,0 Log₁₀ *versus* il basale.

Tabella 7. I dati di efficacia dello studio DIONE.

DIONE	
<i>Risultati alla settimana 48</i>	darunavir/ritonavir N=12
HIV-1 RNA < 50 copie/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ percentuale di cambiamento rispetto al basale ^b	14
CD4+ variazione media della conta cellulare rispetto al basale ^b	221
diminuzione, rispetto al basale, della carica virale plasmatica ≥ 1.0 Log ₁₀	100%

^a Imputazione secondo l'algoritmo TLOVR.

^b Ai Non-completanti è stato imputato il fallimento: ai pazienti che sono usciti dallo studio prematuramente è stata attribuita una variazione uguale a 0.

Per ulteriori risultati degli studi clinici in pazienti adulti precedentemente trattati con ART e pazienti pediatrici, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Darunavir Krka 600 mg compresse.

Gravidanza e postpartum

La somministrazione di darunavir/ritonavir (600/100 mg due volte al giorno o 800/100 mg una volta al giorno) in combinazione con un regime di background è stata valutata in uno studio clinico con 36 donne in gravidanza (18 donne in ciascun braccio) durante il secondo e il terzo trimestre e nel postpartum.

La risposta virologica è stata preservata per tutto il periodo di studio in entrambi i bracci. Non si è verificata alcuna trasmissione madre-figlio nei bambini nati da 31 pazienti che sono rimaste in trattamento antiretrovirale durante il parto.

Non sono stati registrati nuovi risultati di sicurezza clinicamente rilevanti rispetto al noto profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir negli adulti con infezione da HIV-1 (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di darunavir, somministrato in associazione a cobicistat o ritonavir, sono state valutate in volontari sani adulti e in pazienti con infezione da HIV-1. L'esposizione a darunavir è stata maggiore nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto a quella dei soggetti sani. L'aumento dell'esposizione a darunavir nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto ai soggetti sani,

può essere spiegato da una maggiore concentrazione dell' α 1-glicoproteina acida (AAG) nei pazienti con infezione da HIV-1, che ha causato un maggiore legame di darunavir all'AAG plasmatica e quindi, concentrazioni plasmatiche più elevate.

Darunavir è principalmente metabolizzato dal CYP3A. Cobicistat e ritonavir inibiscono il CYP3A, aumentando quindi notevolmente le concentrazioni plasmatiche di darunavir.

Per informazioni sulle proprietà farmacocinetiche di cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

Assorbimento

Darunavir è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. La concentrazione massima plasmatica di darunavir in presenza di ritonavir a basso dosaggio è generalmente raggiunta entro 2,5 - 4,0 ore.

La biodisponibilità orale assoluta di una dose singola da 600 mg del solo darunavir è stata di circa il 37% aumentando a quasi l'82% in presenza di una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno. L'effetto di potenziamento farmacocinetico complessivo di ritonavir è stato un aumento di circa 14 volte dell'esposizione sistemica di darunavir, quando è stata somministrata per via orale una singola dose di darunavir da 600 mg in associazione con una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Se la somministrazione non è accompagnata dal cibo, la biodisponibilità relativa di darunavir in presenza di cobicistat o ritonavir a basso dosaggio o un altro potenziatore farmacocinetico è inferiore a quella relativa alla somministrazione accompagnata da cibo. Quindi, darunavir compresse deve essere assunto con cobicistat o ritonavir e accompagnato da cibo. Il tipo di alimenti non esercita alcun effetto sull'esposizione a darunavir.

Distribuzione

Darunavir è legato per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Darunavir si lega principalmente all' α 1-glicoproteina acida plasmatica.

Dopo somministrazione per via endovenosa, il volume di distribuzione del solo darunavir era di $88,1 \pm 59,0$ l (media \pm DS) e aumentava a $131 \pm 49,9$ l (media \pm DS) in presenza di ritonavir 100 mg due volte al dì.

Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* condotti sui microsomi epatici umani (HLM) indicano che darunavir è principalmente sottoposto a un metabolismo ossidativo. Darunavir è ampiamente metabolizzato dal sistema epatico CYP e quasi esclusivamente dall'isozima CYP3A4. Uno studio clinico con darunavir ^{14}C nei volontari sani ha dimostrato che la maggior parte della radioattività nel plasma dopo una singola dose di darunavir con ritonavir da 400/100 mg, era dovuta al principio attivo parentale. Sono stati identificati nell'uomo almeno 3 metaboliti ossidativi di darunavir. Tutti hanno mostrato un'attività contro l'HIV wild type di almeno 10 volte inferiore a quella di darunavir.

Eliminazione

Dopo una dose da 400/100 mg di darunavir ^{14}C con ritonavir, è stato possibile individuare il 79,5% e il 13,9% della dose somministrata di darunavir ^{14}C nelle feci e nelle urine, rispettivamente. Darunavir immodificato era presente in una percentuale pari a circa il 41,2% e il 7,7% della dose somministrata, nelle feci e nelle urine, rispettivamente. L'emivita di eliminazione finale di darunavir è stata di circa 15 ore, se somministrato in associazione a ritonavir.

La clearance plasmatica di darunavir da solo (150 mg) e in presenza di una bassa dose di ritonavir è stata di 32,8 l/h e di 5,9 l/h, rispettivamente.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica di darunavir in associazione con ritonavir, assunto due volte al giorno, in 74 pazienti precedentemente trattati, di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso corporeo di almeno 20 kg, mostrano che la somministrazione di dosi di darunavir/ritonavir calcolate in base al peso corporeo risultano in un'esposizione a darunavir comparabile a quella degli adulti in terapia con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir, assunto due volte al giorno, in 14 pazienti pediatrici precedentemente trattati, di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo di almeno 15 kg a < 20 kg, hanno mostrato che le dosi basate sul peso corporeo sono risultate in una esposizione di darunavir comparabile a quelle ottenute negli adulti che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir, assunto una volta al giorno, in 12 pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART, di età da 12 a < 18 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, ha mostrato che la somministrazione di darunavir/ritonavir al dosaggio di 800/100 mg una volta al giorno risulta in un'esposizione a darunavir comparabile a quella ottenuta negli adulti che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno. Pertanto, la stessa dose giornaliera può essere usata negli adolescenti precedentemente trattati, di età da 12 a < 18 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, senza mutazioni di resistenza associata a darunavir (DRV-RAMs)* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cell $\times 10^6/L$ (vedere paragrafo 4.2).

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

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir preso una volta al giorno in 10 pazienti pediatrici precedentemente trattati, di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo di almeno 14 kg fino a < 20 kg, ha mostrato che le dosi basate sul peso corporeo sono risultate in un'esposizione a darunavir che era comparabile a quella raggiunta negli adulti che ricevevano darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). In aggiunta, il modello farmacocinetico e la simulazione dell'esposizione a darunavir nei pazienti pediatrici di età tra 3 e < 18 anni ha confermato l'esposizione a darunavir come osservato negli studi clinici e ha consentito l'identificazione del regime giornaliero di darunavir/ritonavir sulla base del peso corporeo per i pazienti pediatrici di peso corporeo di almeno 15 kg che sono sia naïve alla terapia ART o precedentemente trattati senza mutazioni di resistenza associata a darunavir (DRV-RAMs*) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cell $\times 10^6/L$ (vedere paragrafo 4.2).

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

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HIV, ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è così differente nel range di età (da 18 a 75 anni) valutato nei pazienti con infezione da HIV (n=12, età ≥ 65) (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, per i pazienti con età superiore ai 65 anni, i dati a disposizione erano limitati.

Genere

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato un'esposizione lievemente maggiore a darunavir (16,8%) nelle donne con infezione da HIV rispetto agli uomini. Questa differenza non è clinicamente rilevante.

Compromissione renale

I risultati derivanti da uno studio clinico sui bilanci di massa condotto con darunavir ¹⁴C con ritonavir, hanno evidenziato che circa il 7,7% della dose di darunavir somministrata, è escreta nelle urine come immodificata.

Benché darunavir non sia stato studiato in pazienti con compromissione renale, l'analisi farmacocinetica della popolazione ha dimostrato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è stato influenzato in modo significativo nei pazienti con infezione da HIV con una moderata compromissione renale (CrCl fra 30 - 60 ml/min, n=20) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Darunavir è metabolizzato ed eliminato principalmente a livello epatico. In uno studio clinico sulla somministrazione di una dose multipla di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al dì, è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche totali di darunavir in soggetti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh, n=8) e di grado moderato (Classe B di Child-Pugh, n=8), erano paragonabili a quelle dei soggetti sani. Comunque, le concentrazioni di darunavir libero erano più alte circa del 55% (Classe A di Child-Pugh) e del 100% (Classe B di Child-Pugh), rispettivamente. La rilevanza clinica di tale aumento non è nota, quindi darunavir deve essere utilizzato con cautela. Non è stato ancora studiato l'effetto della compromissione epatica grave sulla farmacocinetica di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Gravidanza e postpartum

L'esposizione a darunavir totale e ritonavir dopo assunzione di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno o darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale è risultata generalmente più bassa durante la gravidanza in confronto al postpartum. Tuttavia, considerando la frazione libera di darunavir (i.e. attivo), i parametri farmacocinetici sono risultati meno ridotti durante la gravidanza rispetto al postpartum, a causa di un aumento della frazione libera di darunavir durante la gravidanza rispetto al postpartum.

Tabella 8. Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.

Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)	Secondo trimestre di gravidanza (n=12) ^a	Terzo trimestre di gravidanza (n=12)	Postpartum (6-12 settimane) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4,668 ± 1,097	5,328 ± 1,631	6,659 ± 2,364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39,370 ± 9,597	45,880 ± 17,360	56,890 ± 26,340
C _{min} , ng/ml	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216

^a n=11 per AUC_{12h}

Tabella 9. Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.

Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)	Secondo trimestre di gravidanza (n=17)	Terzo trimestre di gravidanza (n=15)	Postpartum (6-12 settimane) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
AUC _{12h} , ng.h/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C _{min} , ng/ml	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

In donne che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di C_{max}, AUC_{12h} e C_{min} per darunavir totale erano inferiori rispettivamente del 28%, 26% e 26% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di darunavir totale di C_{max}, AUC_{12h} e C_{min} erano inferiori del 18%, 16% e superiori del 2% rispettivamente, se comparati con il postpartum.

In donne che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di C_{max}, AUC_{24h} e C_{min} per darunavir totale erano inferiori rispettivamente del 33%, 31% e 30% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di C_{max}, AUC_{24h} e C_{min} relativi a darunavir totale erano inferiori del 29%, 32% e del 50% rispettivamente, se comparati con il postpartum.

Il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg una volta al giorno durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir. Nelle donne che hanno ricevuto

darunavir/cobicistat durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} di darunavir totale, erano inferiori rispettivamente del 49%, 56% e 92% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} di darunavir totale, erano inferiori rispettivamente del 37%, 50% e 89% se comparati con il postpartum. Anche la frazione non legata è risultata sostanzialmente ridotta, incluse riduzioni dei livelli di C_{min} di circa il 90%. La causa principale di queste basse esposizioni è una marcata riduzione dell'esposizione a cobicistat in conseguenza dell'induzione enzimatica associata alla gravidanza (vedere di seguito).

Tabella 10. Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.

Farmacocinetica di darunavir totale (media \pm SD)	Secondo trimestre di gravidanza (n = 7)	Terzo trimestre di gravidanza (n=6)	Postpartum (6-12 settimane) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4.340 \pm 1.616	4.910 \pm 970	7.918 \pm 2.199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47.293 \pm 19.058	47.991 \pm 9.879	99.613 \pm 34.862
C_{min} , ng/ml	168 \pm 149	184 \pm 99	1.538 \pm 1.344

L'esposizione a cobicistat è risultata inferiore durante la gravidanza, portando potenzialmente ad un potenziamento subottimale di darunavir. Durante il secondo trimestre di gravidanza, C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 50%, 63% e 83%, se comparati con il postpartum. Durante il terzo trimestre di gravidanza, C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 27%, 49% e 83%, se comparati con il postpartum.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità negli animali sono stati effettuati esponendo gli animali fino ai livelli clinici di esposizione con il solo darunavir nei topi, nei ratti e nei cani e in associazione a ritonavir nei ratti e nei cani.

Negli studi tossicologici a dosi ripetute condotti nei topi, nei ratti e nei cani, sono stati osservati solo effetti limitati del trattamento con darunavir. Nei roditori, gli organi bersaglio identificati erano il sistema ematopoietico, il sistema di coagulazione del sangue, il fegato e la tiroide. È stata riscontrata una diminuzione variabile ma limitata dei parametri correlati ai globuli rossi, unitamente ad aumenti del tempo di tromboplastina parziale attivata.

Sono state osservate variazioni a carico di fegato (ipertrofia degli epatociti, vacuolizzazione, aumentodegli enzimi epatici) e tiroide (ipertrofia follicolare). Nel ratto, l'associazione di darunavir e ritonavir ha prodotto un lieve aumento dell'effetto sui parametri eritrocitari, su fegato e tiroide e un incremento dell'incidenza di fibrosi delle isole pancreatiche (solo nei topi maschi), rispetto al trattamento con il solo darunavir. Nel cane, non sono stati identificati tossicità maggiore o organi bersaglio fino a esposizioni equivalenti all'esposizione clinica alla dose raccomandata.

In uno studio condotto nei ratti, il numero di corpi lutei e impianti sono diminuiti in presenza di tossicità materna. Altrimenti, non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità con il trattamento con darunavir fino a 1.000 mg/kg/day e livelli di esposizione al di sotto ($AUC - 0,5$ volte) di quelli riscontrati negli uomini alla dose clinicamente raccomandata. Fino agli stessi livelli di dosaggio, non è stata osservata alcuna teratogenicità con l'impiego di darunavir nei ratti e nei conigli, in caso di monosomministrazione, né nei topi quando è stato somministrato in associazione a ritonavir. I livelli di esposizione erano più bassi di quelli relativi alla dose clinica raccomandata per l'uso nell'uomo. In una valutazione dello sviluppo pre- e post-natale dei ratti, darunavir con e senza la cosomministrazione di ritonavir, ha provocato un temporaneo calo dell'aumento ponderale dei piccoli prima dello svezzamento ed è stato riscontrato un lieve ritardo nell'apertura di occhi e orecchie. Darunavir in associazione a ritonavir ha provocato una riduzione del numero di piccoli che hanno manifestato il riflesso di trasalimento al giorno 15 dell'allattamento e una ridotta sopravvivenza dei piccoli durante l'allattamento. Questi effetti possono essere secondari all'esposizione dei piccoli alla

sostanza attiva attraverso il latte materno e/o la tossicità materna. Nessuna funzione post-svezzamento è stata influenzata da darunavir somministrato da solo o in associazione a ritonavir. Nei giovani ratti che hanno ricevuto darunavir fino ai giorni 23-26, è stato osservato un aumento della mortalità con convulsioni in alcuni animali. L'esposizione nel plasma, fegato e cervello è stata significativamente più alta che nei ratti adulti dopo somministrazione di dosi paragonabili in mg/kg tra i giorni 5 e 11 di età. Dopo il giorno 23 di vita, l'esposizione è risultata comparabile a quella dei ratti adulti. È probabile che tale esposizione incrementata fosse dovuta almeno parzialmente alla immaturità degli enzimi metabolizzanti il farmaco nei giovani ratti. Nessun decesso correlato al trattamento è stato osservato nei ratti giovani cui è stato somministrato il dosaggio di 1.000 mg/kg di darunavir (dose singola) al giorno di vita 26 e il dosaggio di 500 mg/kg (dose ripetuta) dal giorno 23 al giorno 50 di età, e le esposizioni ed il profilo di tossicità erano paragonabili a quelli osservati nei ratti adulti.

A causa delle conoscenze insufficienti sullo sviluppo della barriera ematoencefalica e del corredo enzimatico epatico negli esseri umani, darunavir associato a basse dosi di ritonavir non deve essere usato in pazienti pediatriche al di sotto dei 3 anni di età.

Il potenziale cancerogeno di darunavir è stato valutato in uno studio durato fino a 104 settimane somministrando il farmaco con sondino orale a topi e ratti. Sono stati somministrati dosaggi giornalieri di 150, 450 e 1.000 mg/kg ai topi e di 50, 150 e 500 mg/kg ai ratti. Sono stati osservati aumenti dose dipendenti dell'incidenza di adenoma e carcinoma epatocellulare sia nei maschi che nelle femmine di entrambe le specie. Sono stati osservati adenomi delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi. La somministrazione di darunavir non ha causato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di alcuna altra neoplasia maligna o benigna né nei topi né nei ratti. I tumori epatocellulari e tiroidei osservati nei roditori sono considerati di scarsa rilevanza negli uomini. La somministrazione ripetuta di darunavir ai ratti ha causato induzione degli enzimi microsomiali epatici ed aumento dell'eliminazione di ormone tiroideo, cosa che è predittiva nei ratti, ma non negli uomini, di neoplasia tiroidea. Alle dosi più alte testate, l'esposizione (calcolata come AUC) a darunavir era compresa tra 0,4 e 0,7 volte nei topi, 0,7 e 1 volta nei ratti, rispetto a quella osservata negli uomini alla dose terapeutica raccomandata.

Dopo 2 anni di somministrazione di darunavir con esposizione uguale o inferiore a quella umana, sono state osservate variazioni a livello renale nei topi (nefrosi) e nei ratti (nefropatia cronica progressiva). Darunavir non si è rivelato mutageno o genotossico in una serie di test *in vitro* e *in vivo* inclusi la mutazione inversa batterica (test di Ames), l'aberrazione cromosomica nei linfociti umani e il test del micronucleo *in vivo* nei topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Silice colloidale anidro
Cellulosa cristallina silicificata (Cellulose, microcrystalline; Silice colloidale anidro)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa:

Poli(vinil alcol)
Macrogol
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172) – solo per le 400 mg compresse rivestite con film
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Validità dopo la prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

400 mg compresse rivestite con film:

Flacone (HDPE), chiusura PP a prova di bambino con un desiccante:

- 30 compresse: 1 flacone da 30 compresse rivestite con film,
- 60 compresse: 2 flaconi da 30 compresse rivestite con film,
- 90 compresse: 3 flaconi da 30 compresse rivestite con film,
- 180 compresse: 6 flaconi da 30 compresse rivestite con film.

800 mg compresse rivestite con film:

Flacone (HDPE), chiusura PP a prova di bambino con un desiccante:

- 30 compresse: 1 flacone da 30 compresse rivestite con film,
- 90 compresse: 3 flaconi da 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

400 mg compresse rivestite con film:

30 compresse rivestite con film: EU/1/17/1249/001
60 compresse rivestite con film: EU/1/17/1249/002
90 compresse rivestite con film: EU/1/17/1249/003
180 compresse rivestite con film: EU/1/17/1249/004

800 mg compresse rivestite con film:

30 compresse rivestite con film: EU/1/17/1249/009
90 compresse rivestite con film: EU/1/17/1249/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Gennaio 2018
Data del rinnovo più recente: 9 Novembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Darunavir Krka 600 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg darunavir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Comprese rivestite con film bruno aranciastre, ovali, biconvesse, incise con un marchio S2 da un lato. Dimensione della compressa: 19,5 x 10 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Darunavir Krka, co-somministrato con una bassa dose di ritonavir è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento antiretrovirale dei pazienti affetti dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) (vedere paragrafo 4.2).

Darunavir Krka compresse da 600 mg può essere utilizzato per stabilire un regime appropriato (vedere paragrafo 4.2):

- Per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (ART), inclusi quelli fortemente trattati in precedenza.
- Per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti pediatrici, dai 3 anni di età e con un peso di almeno 15 kg.

La scelta di iniziare un trattamento con darunavir co-somministrato con una bassa dose di ritonavir, deve tenere in attenta considerazione i precedenti trattamenti del singolo paziente e le mutazioni associate ai diversi farmaci. L'analisi del genotipo o del fenotipo (laddove disponibile) e la storia del tipo di terapia precedente devono fungere da guida nell'impiego di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV. Dopo che la terapia con darunavir è stata iniziata, i pazienti devono essere avvisati di non modificare la dose, la forma farmaceutica o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

Posologia

Darunavir deve essere sempre somministrato per via orale unitamente ad una bassa dose di ritonavir quale potenziatore farmacocinetico e in associazione ad altri medicinali antiretrovirali. Pertanto, prima di iniziare la terapia con darunavir, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ritonavir.

Darunavir Krka 600 mg compresse rivestite con film non deve essere masticato né frantumato. Questo dosaggio non è adatto per dosi inferiori ai 600 mg. Non è possibile somministrare tutti i dosaggi pediatrici con questo medicinale. Sono disponibili compresse di darunavir con altri dosaggi e

formulazioni.

Pazienti adulti precedentemente trattati con ART

La dose raccomandata è di 600 mg due volte al giorno co-somministrato con ritonavir 100 mg due volte al giorno, insieme al cibo. Darunavir Krka compresse da 600 mg può essere utilizzato per raggiungere il regime di 600 mg due volte al giorno.

Pazienti adulti naïve al trattamento con ART

Per le raccomandazioni di dosaggio in pazienti naïve al trattamento ART vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Darunavir Krka 400 mg e 800 mg compresse.

Pazienti pediatriche naïve al trattamento con ART (da 3 a 17 anni di età e peso corporeo di almeno 15 kg)

La dose di darunavir e ritonavir nei pazienti pediatriche calcolata sulla base del peso corporeo è indicata nella tabella sottostante.

Tabella 1. Dose raccomandata per i pazienti pediatriche naïve al trattamento (3-17 anni) con darunavir e ritonavir^a

Peso corporeo (kg)	Dose (una volta al giorno con il cibo)
≥ 15 kg to < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir una volta al giorno
≥ 30 kg to < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir una volta al giorno
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir una volta al giorno

^a ritonavir soluzione orale: 80 mg/ml

Pazienti pediatriche precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (da 3 a 17 anni di età e con peso corporeo di almeno 15 kg)

È solitamente raccomandata l'assunzione di darunavir due volte al giorno con ritonavir insieme al cibo.

Può essere usato il regime di darunavir una volta al giorno con ritonavir, insieme al cibo, nei pazienti precedentemente esposti a medicinali antiretrovirali ma senza alcuna mutazione di resistenza associata a darunavir (DRV RAM)* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cellule × 10⁶/L.

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

La dose raccomandata di darunavir associata a basse dosi di ritonavir per i pazienti pediatriche è calcolata in base al peso corporeo e non deve superare la dose raccomandata per i pazienti adulti (600/100 mg due volte al giorno o 800/100 mg una volta al giorno).

Tabella 2. Dose raccomandata con darunavir e ritonavir^a per il trattamento dei pazienti pediatriche (3-17 anni) precedentemente trattati^a

Peso corporeo (kg)	Dose (una volta al giorno con il cibo)	Dose (due volte al giorno con il cibo)
≥ 15 kg-< 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir una volta al giorno	375 mg darunavir /50 mg ritonavir due volte al giorno
≥ 30 kg-< 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir una volta al giorno	450 mg darunavir /60 mg ritonavir due volte al giorno
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir una volta al giorno	600 mg darunavir /100 mg ritonavir due volte al giorno

^a con ritonavir soluzione orale: 80 mg/ml

Per i pazienti pediatriche precedentemente trattati con ART è raccomandato il test genotipico HIV. Tuttavia, qualora non fosse possibile effettuare il test genotipico HIV, si raccomanda il regime di

darunavir/ritonavir una volta al giorno nei pazienti pediatrici naïve al trattamento con inibitori della proteasi dell'HIV e il regime di due volte al giorno è raccomandato nei pazienti precedentemente trattati con gli inibitori della proteasi dell'HIV.

Raccomandazioni sulle dosi dimenticate

In caso venga dimenticata una dose di darunavir e/o ritonavir entro 6 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve essere istruito affinché assuma la dose prescritta di darunavir e ritonavir insieme al cibo appena possibile. Nel caso in cui siano trascorse più di 6 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose saltata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.

Questa raccomandazione si basa sull'emivita di 15 ore del darunavir in presenza di ritonavir e l'intervallo raccomandato tra le dosi è di circa 12 ore.

In caso di vomito entro 4 ore dall'assunzione del medicinale, il paziente deve assumere un'altra dose di darunavir con ritonavir insieme al cibo il prima possibile. Se il paziente vomita più di 4 ore dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che il paziente assuma un'altra dose di darunavir con ritonavir fino all'orario abituale per la dose successiva.

Popolazioni speciali

Anziani

Per questa popolazione di pazienti le informazioni sono limitate e di conseguenza darunavir deve essere usato con cautela in questo gruppo di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Darunavir è metabolizzato dal sistema epatico. Non è raccomandato l'aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderato (Classe B di Child-Pugh), comunque darunavir deve essere usato con cautela in questi pazienti. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa. Una compromissione epatica severa può comportare un incremento dell'esposizione a darunavir e un peggioramento del suo profilo di sicurezza. Quindi darunavir non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica di grado severo (Classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti affetti da compromissione renale, non occorre apportare alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Darunavir/ritonavir non deve essere usato nei bambini con peso corporeo inferiore a 15 kg in quanto non è stata stabilita la dose per questa popolazione in un numero sufficiente di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Darunavir/ritonavir non deve essere usato nei bambini sotto i 3 anni di età a causa di problemi di sicurezza (vedere i paragrafi 4.4 e 5.3).

La dose di darunavir e ritonavir calcolata sulla base del peso corporeo è indicata nelle tabelle soprastanti.

Gravidanza e postpartum

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per darunavir/ritonavir durante la gravidanza e il postpartum. Darunavir/ritonavir deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.2).

Metodo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti ad assumere darunavir con una bassa dose di ritonavir entro 30 minuti dal completamento di un pasto. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh).

Associazione di rifampicina con darunavir e concomitante basso dosaggio di ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con un medicinale contenente l'associazione lopinavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.5)

Co-somministrazione con preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione di darunavir e di basse dosi di ritonavir con principi attivi la cui clearance sia altamente dipendente dal CYP3A e per i quali l'aumento delle concentrazioni plasmatiche sia associato a eventi avversi gravi e/o che mettono a rischio la vita del paziente. Questi principi attivi comprendono ad esempio:

- alfuzosina
- amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina,
- astemizolo, terfenadina
- colchicina, quando utilizzata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.5)
- alcaloidi della segale cornuta (quali diidroergotamina, ergotamina, ergometrina e metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetina
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozide, quetiapina, sertindolo (vedere paragrafo 4.5)
- triazolam, midazolam somministrato oralmente (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale vedere paragrafo 4.5)
- sildenafil quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, avanafil
- simvastatina, lovastatina e lomitapide (vedere paragrafo 4.5)
- ticagrelor (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È consigliata una regolare valutazione della risposta virologica. Nelle situazioni di mancanza o perdita di risposta virologica, deve essere effettuato il test di resistenza.

Darunavir deve essere sempre somministrato per via orale con basse dosi di ritonavir come potenziatore farmacocinetico e in associazione ad altri medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, prima di iniziare la terapia con darunavir, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ritonavir come appropriato.

L'aumento della dose di ritonavir rispetto a quella raccomandata nel paragrafo 4.2 non ha influito significativamente sulle concentrazioni di darunavir. Non è raccomandato alterare la dose di ritonavir

Darunavir si lega in modo predominante alla α -1-glicoproteina acida. Questo legame proteico è concentrazione dipendente, indicativo di saturazione di legame. Pertanto non può essere escluso lo spiazzamento di medicinali fortemente legati alla α -1-glicoproteina acida (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti precedentemente trattati con ART – monosomministrazione giornaliera

Darunavir usato in associazione a cobicistat o basse dosi di ritonavir in monosomministrazione giornaliera in pazienti precedentemente trattati con ART non deve essere usato in pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM) o con HIV-1 RNA ≥ 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ $< 100 \times 10^6$ cellule/L (vedere paragrafo 4.2). Le combinazioni con il regime di base ottimizzato (OBR) diverse da ≥ 2 NRTI non sono state studiate in questa popolazione. Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV 1 diversi dal B (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Darunavir non è raccomandato per l'uso nei pazienti pediatrici al di sotto dei 3 anni di età o con un peso corporeo inferiore a 15 kg (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

Gravidanza

Darunavir/ritonavir deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale.

È necessario prestare cautela nelle donne in gravidanza che abbiano trattamenti concomitanti che possono ridurre ulteriormente l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Anziani

Dal momento che le informazioni disponibili sull'impiego di darunavir nei pazienti con età superiore a 65 anni sono limitate, è necessario prestare cautela nella somministrazione di darunavir nei pazienti anziani per i quali si registrano con maggiore frequenza disfunzioni epatiche e patologie concomitanti o altre terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Reazioni cutanee gravi

Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (n=3.063), sono state riportate in 0,4% di pazienti reazioni cutanee gravi che possono essere accompagnate da febbre e/o aumento delle transaminasi. DRESS (Eruzione Cutanea da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici) e Sindrome di Stevens-Johnson sono state riferite raramente ($< 0,1\%$), la necrolisi epidermica-tossica e la pustolosi esantematica acuta generalizzata sono state segnalate dopo la commercializzazione. Darunavir deve essere sospeso immediatamente se si sviluppano segni o sintomi di reazioni cutanee gravi. Queste possono includere ma non essere limitate a rash grave o rash accompagnato da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori articolari o muscolari, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, epatite e/o eosinofilia.

Il rash si è verificato più comunemente nei pazienti precedentemente trattati che ricevevano un regime contenente darunavir/ritonavir + raltegravir rispetto ai pazienti che ricevevano darunavir/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza darunavir (vedi paragrafo 4.8)

Darunavir contiene una porzione sulfonamidica. Darunavir deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da allergia nota alle sulfonamidi.

Epatotossicità

Con l'uso di darunavir è stata riferita epatite farmaco-indotta (ad es. epatite acuta, epatite citolitica). Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (n=3.063), è stata riportata epatite in 0,5% di pazienti che ricevevano una terapia antiretrovirale di associazione contenente darunavir/ritonavir. Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa epatite cronica attiva B o C, presentano un rischio aumentato di manifestare alterazioni della funzionalità epatica, incluse reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente letali. In caso di concomitante terapia antivirale per l'epatite B o C, riferirsi al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

Prima di iniziare la terapia con darunavir usato in associazione con ritonavir devono essere eseguiti appropriati esami di laboratorio e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento. Il monitoraggio, in caso di aumento di ASL e ALT, deve essere tenuto in considerazione per i pazienti con concomitante epatite cronica, cirrosi o in pazienti con transaminasi elevate prima del trattamento, specialmente durante i primi mesi di trattamento con darunavir/ritonavir usati in associazione.

Qualora si evidenzino una nuova alterazione epatica o un peggioramento della stessa (incluso l'aumento clinicamente significativo degli enzimi epatici e/o sintomi come affaticamento, anoressia, nausea, ittero, urine scure, dolorabilità epatica, epatomegalia) in pazienti che stanno utilizzando darunavir in associazione con ritonavir deve essere prontamente considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Pazienti con condizioni cliniche concomitanti

Compromissione epatica

Il profilo di sicurezza ed efficacia di darunavir non è stato determinato per i pazienti con gravi disturbi epatici concomitanti. Darunavir è quindi controindicato nei pazienti affetti da grave compromissione epatica. A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir libero darunavir deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose o precauzioni per darunavir/ritonavir. Poiché darunavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che vengano rimossi in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale.

Pertanto in questi pazienti non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose o precauzioni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti emofiliaci

Sono stati segnalati casi di aumento di sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed emartrosi nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B, trattati con gli PI. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose addizionale di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con gli PI è stato continuato, oppure reintrodotta nel caso in cui fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, benché il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofiliaci devono pertanto essere consapevoli della possibilità di aumento degli episodi emorragici.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia da considerarsi multifattoriale (concomitante uso di corticosteroidi, consumo di alcol, immunodepressione grave, indice di massa corporea elevato), casi di osteonecrosi sono stati riportati particolarmente in pazienti con malattia da HIV avanzata e/o esposizione prolungata alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). I pazienti devono essere avvisati di mettersi in contatto con il medico in caso in cui abbiano dolori o rigidità articolari o difficoltà di movimento delle articolazioni.

Sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria

Nei pazienti HIV positivi con immunodeficienza grave, al momento dell'inizio della terapia

antiretrovirale di associazione (CART) è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro agenti patogeni opportunistici asintomatici o residui, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Di solito queste reazioni sono state osservate nelle prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi rilevanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni da micobatteri generalizzate e/o focali e polmonite causata da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*). È necessario valutare eventuali sintomi infiammatori e istituire un trattamento laddove necessario. Inoltre, negli studi clinici in cui sono stati co-somministrati darunavir e basse dosi di ritonavir, è stata osservata la riattivazione dell'herpes simplex e dell'herpes zoster. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves ed epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni con altri medicinali

Parecchi degli studi di interazione sono stati condotti con dosi di darunavir inferiori alla dose raccomandata. Perciò gli effetti sui medicinali co-somministrati possono risultare sottostimati e pertanto può essere indicato il monitoraggio clinico della sicurezza. Per informazioni complete sulle interazioni con altri medicinali, vedere paragrafo 4.5.

Efavirenz in associazione con darunavir potenziato una volta al giorno può determinare C_{min} subottimali di darunavir. Se efavirenz è utilizzato in associazione con darunavir, quest'ultimo deve essere somministrato alla dose di 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Farmaco-interazioni potenzialmente pericolose per la vita e fatali sono state riportate in pazienti trattati con colchicina e potenti inibitori del CYP3A e delle glicoproteine-P (P-gp) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Medicinali che possono essere influenzati da darunavir potenziato con ritonavir

Darunavir e ritonavir sono inibitori di CYP3A, CYP2D6 e P-gp.

La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con altri medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP3A e/o CYP2D6 o trasportati da P-gp può determinare un aumento dell'esposizione sistemica di tali medicinali che può aumentare o prolungare l'effetto terapeutico e le reazioni avverse.

La co-somministrazione di darunavir potenziato con medicinali che hanno metaboliti attivi formati dal CYP3A può provocare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali metaboliti attivi, con conseguente potenziale perdita del loro effetto terapeutico (vedere la tabella delle interazioni di seguito).

Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir, non deve essere associato con altri medicinali che siano altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali l'aumento di esposizione sistemica sia associato con eventi avversi gravi o che pongono il paziente in pericolo di vita (ristretta finestra terapeutica) (vedere paragrafo 4.3).

L'effetto complessivo di potenziamento farmacocinetico dovuto a ritonavir è stato determinato in un aumento di circa 14 volte dell'esposizione sistemica di darunavir, quando una dose singola di 600 mg di darunavir è stata somministrata per via orale in associazione con 100 mg di ritonavir due volte al giorno. Perciò darunavir deve essere somministrato solo in associazione con ritonavir a bassa dose come potenziatore farmacocinetico (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Uno studio clinico in cui è stato utilizzato un cocktail di medicinali metabolizzati dai citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 ha dimostrato aumento di attività nei citocromi CYP2C9 e CYP2C19 e inibizione dell'attività del CYP2D6, in presenza di darunavir/ritonavir, che possono essere attribuiti

alla presenza della bassa dose di ritonavir. La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2D6 (quali flecainide, propafenone e metoprololo) può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con il conseguente incremento o prolungamento del loro effetto terapeutico e delle reazioni avverse.

La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C9 (come warfarina) e dal CYP2C19 (come metadone) può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con la conseguente diminuzione o accorciamento dei loro effetti terapeutici.

Sebbene l'effetto sul CYP2C8 sia stato studiato soltanto *in vitro*, la co-somministrazione di darunavir e ritonavir e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C8 (quali paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide) può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con la conseguente diminuzione o accorciamento dei loro effetti terapeutici.

Ritonavir inibisce i trasportatori glicoproteina-P (P-gp), OATP1B1 e OATP1B3, e la co-somministrazione con i substrati di questi trasportatori può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali (ad es. dabigatran etexilato, digossina, statine e bosentan; vedere la Tabella delle interazioni sotto).

Medicinali che modificano l'esposizione a darunavir/ritonavir

Darunavir e ritonavir sono metabolizzati dal CYP3A. Ci si aspetta che i medicinali che inducono l'attività del CYP3A aumentino la clearance di darunavir e ritonavir, determinando una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir e ritonavir (ad esempio rifampicina, Erba di San Giovanni, lopinavir). La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con altri medicinali che inibiscono l'attività del CYP3A, può diminuire la clearance di darunavir e ritonavir, determinandone un aumento delle concentrazioni plasmatiche (ad esempio indinavir, azoli antifungini come il clotrimazolo). Tali interazioni sono descritte nella tabella sottostante.

Tabella delle Interazioni

Le interazioni tra darunavir/ritonavir e gli agenti antiretrovirali e non antiretrovirali, sono elencate nella tabella sottostante. Il senso della freccia per ogni parametro farmacocinetico è basato sulla media geometrica con intervallo di confidenza del 90% quando compreso (\leftrightarrow), inferiore (\downarrow) o superiore (\uparrow) all'intervallo 80-125% (non determinato è indicato con "ND").

Diversi studi di interazione (indicati con # nella tabella sottostante) sono stati condotti con dosaggi di darunavir inferiori al dosaggio raccomandato o con regimi posologici diversi (vedere paragrafo 4.2 Posologia). Quindi gli effetti sui medicinali co-somministrati possono essere sottostimati e può essere indicato il monitoraggio clinico della sicurezza.

La seguente lista di esempi di interazioni farmaco-farmaco non è esaustiva e quindi la scheda tecnica di ciascun farmaco che viene co-somministrato con darunavir deve essere consultata per le informazioni relative alla via metabolica, ai meccanismi di interazione, ai rischi potenziali e alle azioni specifiche da intraprendere per quanto riguarda la co-somministrazione.

Tabella 3. Interazioni e raccomandazioni sulla dose in associazione con altri medicinali

Medicinali per area terapeutica	Interazione Media geometrica del cambiamento (%)	Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione
ANTIRETROVIRALI HIV		
<i>Inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C _{24h} \downarrow 38% dolutegravir C _{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * Usando studi di confronto incrociati ai dati storici di	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e dolutegravir possono essere usati senza aggiustamento della dose.

	farmacocinetica	
Raltegravir	Alcuni studi clinici suggeriscono che raltegravir può causare una modesta riduzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir.	Allo stato attuale l'effetto di raltegravir sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non appare clinicamente rilevante. Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e raltegravir può essere usato senza aggiustamento della dose.
Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)		
Didanosina 400 mg una volta al giorno	didanosina AUC ↓ 9% didanosina C _{min} ND didanosina C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e didanosina può essere utilizzato senza aggiustamenti della dose. Didanosina si deve somministrare a stomaco vuoto, perciò deve essere somministrata 1 ora prima o 2 ore dopo la somministrazione di darunavir/ritonavir assunto con cibo.
Tenofovir disoproxil 245 mg una volta al giorno	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir dall'effetto sui trasportatori MDR-1 nei tubuli renali)	Il monitoraggio della funzione renale può essere indicato quando darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir è dato in associazione con tenofovir disoproxil, particolarmente in pazienti con concomitanti disturbi sistemici o renali, o in pazienti che assumono agenti nefrotossici.
Emtricitabina/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	La dose raccomandata di emtricitabina/tenofovir alafenamide in cosomministrazione con darunavir con basse dosi di ritonavir è di 200/10 mg una volta al giorno.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Stavudina Zidovudina	Non studiata. Basandosi sulle differenti vie di eliminazione degli altri NRTI quali zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, che sono principalmente escrete per via renale, e abacavir il cui metabolismo non è mediato dal CYP450, non ci si aspettano interazioni tra questi medicinali e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir.	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir può essere somministrato con questi NRTI senza aggiustamenti della dose.
Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz dall'inibizione del CYP3A) (↓ darunavir dall'induzione del CYP3A)	Il monitoraggio clinico della tossicità sul sistema nervoso centrale associata con l'aumentata esposizione ad efavirenz può essere indicato quando darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir è dato in associazione con efavirenz. Efavirenz in associazione con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno può determinare C _{min} sub-ottimali di

		darunavir. Se efavirenz è utilizzato in associazione con darunavir/ritonavir, quest'ultimo deve essere somministrato alla dose di 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).
Etravirina 100 mg due volte al giorno	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C _{min} ↓ 49% etravirina C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir ed etravirina 200 mg due volte al giorno può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.
Nevirapina 200 mg due volte al giorno	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C _{min} ↑ 47% nevirapina C _{max} ↑ 18% #darunavir: le concentrazioni erano concordi con dati storici (↑ nevirapina dall'inibizione del CYP3A)	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e nevirapina può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.
Rilpivirina 150 mg una volta al giorno	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C _{min} ↑ 178% rilpivirina C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e rilpivirina possono essere somministrati senza aggiustamenti della dose.
<i>Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) – senza co-somministrazione aggiuntiva di basse dosi di ritonavir†</i>		
Atazanavir 300 mg una volta al giorno	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: confronto di atazanavir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno vs. atazanavir 300 mg una volta al giorno in associazione con darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno in associazione con atazanavir 300 mg una volta al giorno.	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir ed atazanavir può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.
Indinavir 800 mg due volte al giorno	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: confronto di indinavir/ritonavir 800/100 mg due volte al giorno vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg in associazione con indinavir 800 mg due volte al giorno.	Quando usato in associazione con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir, in caso di intolleranza, può essere necessario un aggiustamento della dose di indinavir da 800 mg due volte al giorno a 600 mg due volte al giorno.
Saquinavir	#darunavir AUC ↓ 26%	Non è raccomandato associare

1.000 mg due volte al giorno	# darunavir C _{min} ↓ 42% # darunavir C _{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C _{min} ↓ 18% saquinavir C _{max} ↓ 6% Saquinavir: confronto di saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg in associazione con saquinavir 1.000 mg due volte al giorno.	saquinavir con darunavir cosomministrato con basse dosi di ritonavir.
Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) –con co-somministrazione di basse dosi di ritonavir†		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg due volte al giorno	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C _{min} ↓ 51%‡ darunavir C _{max} ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% ‡ basato su valori di dose non normalizzati	A causa di una diminuzione del 40% nell'esposizione (AUC) di darunavir, non sono state stabilite dosi appropriate dell'associazione. Pertanto l'uso concomitante di darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e il medicinale contenente l'associazione lopinavir/ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
CCR5 ANTAGONISTI		
Maraviroc 150 mg due volte al giorno	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% le concentrazioni di darunavir, ritonavir erano concordi con dati storici	La dose di maraviroc deve essere 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con darunavir con basse dosi di ritonavir
ANTAGONISTI DEL RECETTORE α1-ADRENERGICO		
Alfuzosina	Sulla base di considerazioni teoriche ci si aspetta che darunavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfuzosina (inibizione del CYP3A)	La co-somministrazione di darunavir e basse dosi di ritonavir e alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
ANESTETICI		
Alfentanil	Non studiato. Il metabolismo di alfentanil è mediato da CYP3A e quindi può essere inibito da darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir.	L'uso concomitante con darunavir e basse dosi di ritonavir può richiedere di abbassare la dose di alfentanil e richiede il monitoraggio per i rischi di depressione respiratoria prolungata o ritardata.
ANTIANGINOSI/ANTIARITMICI		
Disopiramide Flecainide Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenone	Non studiato. Ci si aspetta che darunavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antiaritmici. (inibizione di CYP3A e/o CYP2D6)	Si raccomanda cautela e un monitoraggio della concentrazione terapeutica, se disponibile, quando questi antiaritmici sono co-somministrati con darunavir con basse dosi di ritonavir. La co-somministrazione di amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina

Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradina Chinidina Ranolazina		o ranolazina e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Digossina 0,4 mg dose singola	digossina AUC ↑ 61% digossina C _{min} ND digossina C _{max} ↑ 29% (↑ digossina dovuto alla probabile inibizione della P-gp)	Dal momento che la digossina ha una ristretta finestra terapeutica si raccomanda di prescrivere la dose iniziale più bassa possibile di digossina, nei casi in cui debba essere somministrata a pazienti in terapia con darunavir/ritonavir. La digossina deve essere titolata attentamente per ottenere l'effetto terapeutico desiderato, al momento della verifica dello stato clinico generale del soggetto.
ANTIBIOTICI		
Claritromicina 500 mg due volte al giorno	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C _{min} ↑ 174% claritromicina C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Le concentrazioni di 14-OH-claritromicina non sono risultate rilevabili quando associato con darunavir/ritonavir. (↑ claritromicina dall'inibizione di CYP3A e dalla possibile inibizione di P-gp)	È necessaria cautela quando claritromicina è associata con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir. Per la dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di claritromicina.
ANTICOAGULANTI/INIBITORI DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA		
Apixaban Rivaroxaban	Non studiato. La co-somministrazione di darunavir potenziato con questi anticoagulanti può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante (inibizione di CYP3A e/o P-gp).	L'uso di darunavir potenziato con un anticoagulante orale diretto (DOAC) che viene metabolizzato dal CYP3A4 e trasportato dalla P-gp non è raccomandato in quanto può portare a un aumentato rischio di sanguinamento.
Dabigatran etexilato Edoxaban Ticagrelor Clopidogrel	dabigatran etexilato (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose singola:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C _{max} ↑ 22% Sulla base di considerazioni teoriche, la co-somministrazione di darunavir potenziato con ticagrelor può aumentare le concentrazioni di ticagrelor (inibizione di CYP3A4 e/o glicoproteina-P). Non studiato. Ci si aspetta che la co-somministrazione di clopidogrel con darunavir potenziato riduca la	Darunavir/ritonavir: Devono essere considerati il monitoraggio clinico e/o la riduzione della dose del DOAC quando un DOAC trasportato dalla P-gp ma non metabolizzato dal CYP3A4, incluso dabigatran etexilato ed edoxaban, è co-somministrato con darunavir/rtv. La co-somministrazione di darunavir con basse dosi di ritonavir con ticagrelor è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di clopidogrel con darunavir potenziato non è raccomandata.

	concentrazione plasmatica del metabolita attivo di clopidogrel, che può ridurre l'attività antiplastrinica di clopidogrel.	È raccomandato l'uso di altri antiaggreganti piastrinici che non sono soggetti ad inibizione o induzione di CYP (ad es. prasugrel).
Warfarin	Non studiata. Le concentrazioni di warfarin possono essere modificate quando co-somministrata con darunavir con basse dosi di ritonavir.	L'indice di normalizzazione internazionale (INR) deve essere monitorato quando warfarin è associata con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir.
ANTICONVULSIVANTI		
Fenobarbitale Fenitoina	Non studiata. Ci si attende che fenobarbitale e fenitoina riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e il suo potenziatore farmacocinetico (induzione degli enzimi CYP450)	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir non deve essere usato in associazione con questi medicinali.
Carbamazepina 200 mg due volte al giorno	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C _{min} ↑ 54% carbamazepina C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Non si raccomanda aggiustamento di dose per darunavir/ritonavir. In caso di necessità di cosomministrazione di darunavir/ritonavir e carbamazepina, i pazienti devono essere monitorati attentamente per potenziali eventi avversi da carbamazepina. Deve essere monitorata la concentrazione di carbamazepina ed effettuata la titolazione della dose per ottenere una risposta adeguata. In base ai dati disponibili, la dose di carbamazepina può dover essere ridotta del 25% fino al 50% in presenza di darunavir/ritonavir.
Clonazepam	Non studiata. La cosomministrazione di darunavir potenziato con clonazepam può aumentare le concentrazioni di clonazepam. (inibizione di CYP3A)	Quando darunavir potenziato è co-somministrato con clonazepam si raccomanda il monitoraggio clinico.
ANTIDEPRESSIVI		
Paroxetina 20 mg una volta al giorno Sertralina 50 mg una volta al giorno Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodone	paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C _{min} ↓ 37% paroxetina C _{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6% #darunavir C _{max} ↔ L'uso concomitante di darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e questi antidepressivi può aumentare le concentrazioni dell'antidepressivo. (inibizione CYP2D6 e/o CYP3A)	Se gli antidepressivi sono co-somministrati con darunavir con basse dosi di ritonavir, l'approccio raccomandato è una titolazione della dose dell'antidepressivo sulla base di una valutazione clinica della risposta all'antidepressivo. In aggiunta, pazienti con una dose stabilizzata di questi antidepressivi che iniziano il trattamento con darunavir con basse dosi di ritonavir devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo. Il monitoraggio clinico è raccomandato quando darunavir con basse dosi di ritonavir viene co-somministrato a questi antidepressivi e può essere necessario un aggiustamento della dose dell'antidepressivo.

ANTIEMETICI		
Domperidone	Non studiata.	La co-somministrazione di domperidone con darunavir potenziato è controindicata.
ANTIFUNGINI		
Voriconazolo	Non studiata. Ritonavir può diminuire le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo. (induzione degli enzimi CYP450)	Voriconazolo non deve essere co-somministrato con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir a meno che una valutazione del rapporto rischio/beneficio non giustifichi l'uso di voriconazolo.
Fluconazolo Isavuconazolo Itraconazolo Posaconazolo Clotrimazolo	Non studiata. Darunavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche degli antifungini e posaconazolo, isavuconazolo, itraconazolo o fluconazolo possono aumentare le concentrazioni di darunavir. (inibizione del CYP3A e/o P-gp) Non studiata. L'uso sistemico concomitante di clotrimazolo e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir può aumentare la concentrazione plasmatica di darunavir e/o clotrimazolo. Darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (farmacocinetica basata su una popolazione modello)	È necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se è necessaria la cosomministrazione, la dose giornaliera di itraconazolo non deve superare 200 mg.
MEDICINALI ANTIGOTTA		
Colchicina	Non studiata. L'uso concomitante di colchicina e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir può aumentare l'esposizione alla colchicina. (inibizione del CYP3A e/o P-gp)	Se è richiesta una terapia con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir, si raccomanda una riduzione della dose della colchicina o una interruzione del trattamento con la colchicina nei pazienti con normale funzione epatica o renale. Per i pazienti con compromissione renale o epatica è controindicata colchicina con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
ANTIMALARICI		
Artemeter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosi a 0, 8, 24, 36, 48 e 60 ore	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% diidroartemisinina AUC ↓ 18% diidroartemisinina C _{min} ↔ diidroartemisinina C _{max} ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C _{min} ↑ 126% lumefantrina C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	L'associazione darunavir e artemeter/lumefantrina può essere usata senza aggiustamento della dose; tuttavia, a causa dell'aumento dell'esposizione di lumefantrina, l'associazione deve essere usata con cautela.
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina Rifapentina	Non studiata. Rifapentina e rifampicina sono forti induttori del CYP3A4 e hanno mostrato di	L'associazione di rifapentina e darunavir con concomitanti basse dosi di ritonavir non è

	causare sensibili riduzioni delle concentrazioni degli altri inibitori della proteasi, ciò può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza (induzione enzimi del CYP450). Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando il dosaggio degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate con elevata frequenza reazioni epatiche con rifampicina.	raccomandata. L'associazione di rifampicina con darunavir con concomitanti basse dosi di ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina 150 mg a giorni alterni	<p>rifabutina AUC** ↑ 55%</p> <p>rifabutina C_{min} ** ↑ ND</p> <p>rifabutina C_{max} ** ↔</p> <p>darunavir AUC ↑ 53%</p> <p>darunavir C_{min} ↑ 68%</p> <p>darunavir C_{max} ↑ 39%</p> <p>** somma dei metaboliti attivi di rifabutina (molecola progenitrice + 25-O-desacetyl metabolite)</p> <p>Lo studio di interazione ha evidenziato un'esposizione sistemica giornaliera per rifabutina confrontabile tra il trattamento a 300 mg (una volta al giorno) in monoterapia e 150 mg (a giorni alterni) in associazione con darunavir/ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) con un aumento dell'esposizione giornaliera di circa 10 volte per il metabolita attivo 25-O-deacetyl rifabutina. Inoltre, la AUC della somma dei metaboliti attivi della rifabutina (molecola progenitrice + metabolita 25-O-deacetile) era aumentata di 1,6 volte, mentre la C_{max} è rimasta comparabile.</p> <p>I dati sul confronto con il dosaggio di riferimento (150 mg una volta al giorno) non sono disponibili. (Rifabutina è un induttore e substrato del CYP3A). È stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica a darunavir quando darunavir co-somministrato con 100 mg di ritonavir era co-somministrato con rifabutina (150 mg a giorni alterni).</p>	<p>Si raccomanda una riduzione della dose di rifabutina del 75% della dose abituale di 300 mg/die (ad es. rifabutina 150 mg (a giorni alterni) ed un più frequente monitoraggio degli eventi avversi correlati alla rifabutina, nei pazienti che ricevono l'associazione con darunavir cosomministrato con ritonavir.</p> <p>In caso di problemi di sicurezza, deve essere considerato un ulteriore aumento dell'intervallo di somministrazione di rifabutina e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici di rifabutina. Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali su un appropriato trattamento della tubercolosi nei pazienti affetti da HIV. In base al profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir, questo aumento dell'esposizione a darunavir in presenza di rifabutina non comporta un aggiustamento di dose di darunavir/ritonavir. Sulla base del modello farmacocinetico, questa riduzione della dose del 75% è applicabile anche se i pazienti ricevono rifabutina a dosi diverse da 300 mg/die.</p>
ANTINEOPLASTICI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina Everolimus Irinotecano	Non studiata. Ci si aspetta che darunavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antineoplastici. (Inibizione di CYP3A)	Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con darunavir con basse dosi di ritonavir, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali. La co-somministrazione di uno di questi antineoplastici con darunavir con basse dosi di ritonavir deve essere fatta con cautela.

		L'impiego concomitante di everolimus o irinotecano e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir non è raccomandato.
ANTIPSIKOTICI/NEUROLETTICI		
Quetiapina	Non studiata. Ci si aspetta che darunavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici. (inibizione di CYP3A)	La somministrazione concomitante di darunavir con basse dosi di ritonavir e quetiapina è controindicata in quanto può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina. L'aumento delle concentrazioni di quetiapina può portare al coma (vedere paragrafo 4.3).
Perfenazina Risperidone Tioridazina	Non studiata. Ci si aspetta che darunavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici. (inibizione di CYP3A, CYP2D6 e/o P-gp)	Può essere necessaria una riduzione della dose di questi medicinali quando co-somministrati con darunavir con basse dosi di ritonavir.
Lurasidone Pimozide Sertindolo		La somministrazione concomitante di darunavir con basse dosi di ritonavir e lurasidone, pimozide o sertindolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
β-BLOCCANTI		
Carvedilolo Metoprololo Timololo	Non studiata. Ci si aspetta che darunavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi beta-bloccanti. (Inibizione di CYP2D6)	Si raccomanda il monitoraggio clinico quando darunavir è co-somministrato con questi betabloccanti. Si deve considerare una riduzione della dose dei betabloccanti.
BLOCCANTI DEL CANALE DEL CALCIO		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Non studiata. Ci si attende che darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir possa incrementare le concentrazioni plasmatiche dei bloccanti dei canali del calcio. (inibizione del CYP3A e/o CYP2D6)	Si raccomanda il controllo clinico delle terapie e delle reazioni avverse quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza a darunavir con basse dosi di ritonavir.
CORTICOSTEROIDI		
Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (compreso betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)	Fluticasone: in uno studio clinico in cui ritonavir 100 mg capsule due volte al giorno è stato co-somministrato con 50 µg di fluticasone propionato intranasale (4 volte al giorno) per 7 giorni in volontari sani, la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato aumentava significativamente, mentre i livelli intrinseci di cortisolo diminuivano approssimativamente del 86% (intervallo di confidenza al 90%: 82 - 89%). Ci si aspettano effetti maggiori quando il fluticasone è assunto per via inalatoria. Sono stati riportati effetti sistemici dei corticosteroidi quali sindrome di Cushing e soppressione surrenalica in pazienti che avevano ricevuto ritonavir e fluticasone	L'utilizzo concomitante di darunavir con basse dosi di ritonavir e corticosteroidi (tutte le vie di somministrazione) metabolizzati da CYP3A può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica. La somministrazione in concomitanza a corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i rischi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi.

	<p>somministrato per via inalatoria o intranasale. Gli effetti di una elevata esposizione sistemica a fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono noti.</p> <p>Altri corticosteroidi: interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare quando somministrati in concomitanza a darunavir con basse dosi di ritonavir, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	<p>Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi che sono meno dipendenti dal metabolismo del CYP3A, ad esempio beclometasone in particolare per l'utilizzo a lungo termine.</p>
Desametasone (sistemico)	<p>Non studiata. Desametasone può ridurre le concentrazioni plasmatiche di darunavir. (induzione del CYP3A)</p>	<p>Desametasone per via sistemica deve essere usato con cautela quando associato con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir.</p>
ANTAGONISTI DEI RECETTORI ENDOTELIALI		
Bosentan	<p>Non studiata. L'uso concomitante di bosentan e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di bosentan.</p> <p>Ci si aspetta che bosentan diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o del suo potenziatore farmacocinetico. (Induzione del CYP3A)</p>	<p>Quando somministrato in concomitanza con darunavir e basse dosi di ritonavir, la tollerabilità di bosentan nel paziente deve essere monitorata.</p>
ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)		
<i>Inibitori della proteasi NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	<p>Darunavir con basse dosi di ritonavir può aumentare l'esposizione a grazoprevir. (inibizione di CYP3A e OATP1B)</p>	<p>L'uso concomitante di darunavir con basse dosi di ritonavir e elbasvir/grazoprevir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p>
Glecaprevir/pibrentasvir	<p>Sulla base di considerazioni teoriche darunavir potenziato può aumentare l'esposizione a glecaprevir e pibrentasvir. (inibizione di P-gp, BCRP e/o OATP1B1/3)</p>	<p>Non è raccomandata la co-somministrazione di darunavir potenziato con glecaprevir/pibrentasvir.</p>
PRODOTTI ERBORISTICI		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	<p>Non studiata. Ci si aspetta che l'erba di San Giovanni diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e ritonavir (induzione del CYP450)</p>	<p>Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir non deve essere usato in concomitanza a prodotti contenenti Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>) (vedere paragrafo 4.3). Se un paziente sta già assumendo l'Erba di San Giovanni, sospendere il trattamento con quest'ultima e se possibile dosare la carica virale. L'esposizione a darunavir (ed anche a ritonavir) può aumentare sospendendo l'Erba di San Giovanni. L'effetto induttivo permane per almeno altre 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con l'Erba di San Giovanni.</p>

INIBITORI DELL'HMG CO-A REDUTTASI		
Lovastatina Simvastatina	Non studiata. Ci si aspetta che lovastatina e simvastatina abbiano un marcato aumento della concentrazione plasmatica quando co-somministrati con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir (inibizione CYP3A)	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina o simvastatina può causare miopatia, inclusa la rabdomiolisi. È controindicato l'uso concomitante di darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir con lovastatina e simvastatina (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina 10 mg una volta al giorno.	atorvastatina AUC ↑ 3-4 volte atorvastatina C _{min} ↑ ≈5.5-10 volte atorvastatina C _{max} ↑ ≈2 volte #darunavir/ritonavir	Quando sia necessario somministrare atorvastatina e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir, si raccomanda di iniziare con una dose di atorvastatina di 10 mg una volta al giorno. Si può successivamente aumentare gradualmente la dose di atorvastatina in base alla risposta clinica.
Pravastatina 40 mg dose singola	pravastatina AUC ↑ 81% [†] pravastatina C _{min} ND pravastatina C _{max} ↑ 63% un aumento fino a cinque volte è stato evidenziato in un limitato sottinsieme di soggetti	Quando è necessaria la somministrazione di pravastatina e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir, si raccomanda di iniziare con la dose minore possibile di pravastatina e titolare poi la dose fino all'effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.
Rosuvastatina 10 mg una volta al giorno	rosuvastatina AUC ↑ 48% rosuvastatina C _{max} ↑ 144% basati su dati pubblicati relativi a darunavir/ritonavir	Quando è necessaria la somministrazione di rosuvastatina e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir, si raccomanda di iniziare con la dose minore possibile di rosuvastatina e titolare poi la dose fino all'effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.
ALTRI AGENTI CHE MODIFICANO I LIPIDI		
Lomitapide	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che darunavir potenziato aumenti l'esposizione a lomitapide quando co-somministrato. (inibizione del CYP3A)	La cosomministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
ANTAGONISTI DEL RECETTORE H2		
Ranitidina 150 mg due volte al giorno.	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir può essere co-somministrato con antagonisti del recettore H2 senza aggiustamenti della dose.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Non studiata. L'esposizione a questi immunosoppressori sarà aumentata quando co-somministrati con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir (inibizione CYP3A)	È necessario il monitoraggio terapeutico degli agenti immunosoppressori quando vengono co-somministrati. L'uso concomitante di everolimus e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir non è

		raccomandato.
BETA AGONISTI PER USO INALATORIO		
Salmeterolo	Non studiata. L'uso concomitante di salmeterolo e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo.	L'uso concomitante di salmeterolo e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir non è raccomandato. L'associazione può causare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari da salmeterolo, comprendenti allungamento QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.
ANALGESICI NARCOTICI/TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIOIDI		
Metadone Dose individuale tra 55 mg e 150 mg una volta al giorno.	R(-) metadone AUC ↓ 16% R(-) metadone C _{min} ↓ 15% R(-) metadone C _{max} ↓ 24%	Non è necessario un aggiustamento della dose di metadone quando si inizia la co-somministrazione con darunavir/ritonavir. Può essere comunque necessario l'aumento della dose di metadone quando somministrato in concomitanza per un lungo periodo di tempo dovuto all'induzione del metabolismo da parte di ritonavir. È raccomandato il monitoraggio clinico dato che la terapia di mantenimento potrebbe necessitare di un aggiustamento in alcuni pazienti.
Fentanil Ossicodone Tramadol	In base a considerazioni teoriche darunavir potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi analgesici. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A).	Quando darunavir potenziato è co-somministrato con questi analgesici è raccomandato il monitoraggio clinico.
Buprenorfina/naloxone 8/2 mg–16/4 mg una volta al giorno.	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C _{min} ND naloxone C _{max} ↔	Non è stata stabilita la rilevanza clinica dell'aumento dei parametri farmacocinetici della norbuprenorfina. Possono non essere necessari aggiustamenti del dosaggio per la buprenorfina quando cosomministrata con darunavir/ritonavir ma è raccomandato un attento monitoraggio clinico per sintomi di tossicità agli oppiacei.
CONTRACCETTIVI A BASE DI ESTROGENI		
Drospirenone Etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg una volta al giorno)	Non studiata con darunavir/ritonavir.	Quando darunavir viene cosomministrato con un prodotto contenente drospirenone, si raccomanda il monitoraggio clinico a causa di una possibile iperkaliemia.
Etinilestradiolo Noretindrone 35 µg/1 mg una volta al giorno.	Etinilestradiolo AUC ↓ 44% ^β Etinilestradiolo C _{min} ↓ 62% ^β Etinilestradiolo C _{max} ↓ 32% ^β Noretindrone AUC ↓ 14% ^β Noretindrone C _{min} ↓ 30% ^β Noretindrone C _{max} ↔ ^β	Si raccomandano misure contraccettive alternative o addizionali quando si somministrano contraccettivi orali a base di estrogeni insieme a darunavir e basse dosi di ritonavir. I pazienti che utilizzano estrogeni come terapia ormonale sostitutiva

	^β con darunavir/ritonavir	devono essere controllati per verificare segni di deficienza di estrogeni.
ANTAGONISTI OPIOIDI		
Naloxegol	Non studiata.	La co-somministrazione di darunavir potenziato e naloxegol è controindicata.
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI, TIPO 5 (PDE-5)		
Per il trattamento della disfunzione erettile Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In uno studio di interazione [#] è stata osservata una esposizione sistemica a sildenafil paragonabile fra quella raggiunta con l'assunzione di una singola dose da 100 mg di sildenafil da solo e quella raggiunta con una dose singola di 25 mg di sildenafil co-somministrato con darunavir e una bassa dose di ritonavir.	L'associazione di avanafil e darunavir con basse dosi di ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di altri inibitori della PDE-5, per il trattamento della disfunzione erettile, con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir. Se l'uso concomitante di darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e sildenafil, vardenafil o tadalafil è indicato, si raccomanda di utilizzare sildenafil in singola dose non eccedente i 25 mg in 48 ore, vardenafil in dose singola non eccedente i 2.5 mg in 72 ore o tadalafil in dose singola non eccedente i 10 mg in 72 ore.
Per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa Sildenafil Tadalafil	Non studiata. L'uso concomitante di sildenafil o tadalafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di sildenafil o tadalafil. (inibizione del CYP3A)	Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace di sildenafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa cosomministrato con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir. Esiste un aumento potenziale degli eventi avversi associati a sildenafil (inclusi disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata e sincope). Quindi la co-somministrazione di darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e sildenafil, quando usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, è controindicata (vedi paragrafo 4.3). La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir non è raccomandata.
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
Omeprazolo 20 mg una volta al giorno	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir può essere co-somministrato con gli inibitori della pompa protonica senza aggiustamenti della dose.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Buspirone Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam	Non studiata. I sedativi/ipnotici sono ampiamente metabolizzati da CYP3A. La co-somministrazione con darunavir/ritonavir può causare un notevole aumento delle	Si raccomanda il monitoraggio clinico se darunavir è cosomministrato con questi sedativi/ipnotici, e si deve considerare una riduzione della

Midazolam (per via parenterale) Zolpidem	concentrazioni di questi medicinali.	dose dei sedativi/ipnotici.
Midazolam (per via orale) Triazolam	Se midazolam parenterale è co-somministrato con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir questo può causare un notevole aumento delle concentrazioni di questa benzodiazepina. I dati provenienti dall'uso concomitante di midazolam parenterale con altri inibitori della proteasi suggeriscono un possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam di 3-4 volte.	Se darunavir con basse dosi di ritonavir è co-somministrato con midazolam per via parenterale, si consiglia di farlo in una Unità di Terapia Intensiva (UTI) o in ambiente che garantisca un monitoraggio stretto e appropriate cure mediche in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Un aggiustamento della dose di midazolam deve essere preso in considerazione specialmente se si somministra più di una dose singola di midazolam. Darunavir con una bassa dose di ritonavir è controindicato con triazolam o midazolam orale (vedere paragrafo 4.3).
TRATTAMENTO PER L'EIACULAZIONE PRECOCE		
Dapoxetina	Non studiata.	La co-somministrazione di dapoxetina con darunavir potenziato è controindicata.
FARMACI UROLOGICI		
Fesoterodina Solifenacina	Non studiata.	Usare con cautela. Monitorare per fesoterodina o solifenacina le reazioni avverse, potrebbe essere necessaria la riduzione della dose di fesoterodina o solifenacina.

Sono stati effettuati studi con dosi di darunavir inferiori rispetto a quelle raccomandate o con un diverso regime posologico (vedere paragrafo 4.2 "Posologia").

† L'efficacia e la sicurezza dell'uso di darunavir con 100 mg di ritonavir e qualsiasi altro PI dell'HIV (ad esempio (fos) amprenavir e tipranavir) non sono state stabilite in pazienti affetti da HIV. La doppia terapia con gli inibitori delle proteasi è generalmente non raccomandata in accordo alle linee guida attuali.

* Lo studio è stato condotto con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in donne in gravidanza e, conseguentemente, di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV ai neonati, devono essere presi in considerazione i dati provenienti dagli studi sugli animali così come l'esperienza clinica in donne in gravidanza.

Non esistono studi clinici adeguati e ben controllati sull'esito della gravidanza con darunavir nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano rischio diretto in gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Darunavir in co-somministrazione con basse dosi di ritonavir deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio.

Allattamento

Non è noto se darunavir sia escreto nel latte materno. Gli studi condotti sui ratti hanno dimostrato che darunavir è escreto nel latte e ad alti livelli (1.000 mg/kg/giorno) è risultato tossico per la prole.

A causa di potenziali reazioni avverse nei lattanti, è necessario informare le donne di non allattare al seno in nessuna circostanza se stanno assumendo Darunavir Krka.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda che le donne con infezione da HIV si astengano dall'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di darunavir sulla fertilità umana. Nei ratti trattati con darunavir non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Darunavir in co-somministrazione con ritonavir non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, sono stati riportati casi di capogiri in alcuni pazienti, durante il trattamento con regimi terapeutici a base di darunavir in cosomministrazione con basse dosi di ritonavir ed è quindi necessario tenerne conto quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il programma di sviluppo clinico (n=2.613, soggetti con precedente esperienza di trattamento che hanno iniziato la terapia con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno), il 51,3% dei soggetti ha avuto almeno una reazione avversa. In media, la durata totale del trattamento per i soggetti è stata di 95,3 settimane. Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici e come segnalazioni spontanee sono diarrea, nausea, eruzione cutanea, mal di testa e vomito. Le reazioni gravi più frequenti sono insufficienza renale acuta, infarto del miocardio, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, trombocitopenia, osteonecrosi, diarrea, epatite e piressia.

Nell'analisi alla settimana 96, il profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in soggetti naïve al trattamento è stato simile a quello evidenziato per darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno nei soggetti con precedente esperienza di trattamento con l'eccezione della nausea che è stata osservata più frequentemente nei soggetti naïve al trattamento. Questa differenza è stata causata da nausea di intensità lieve. Non sono stati identificati nuovi dati sulla sicurezza nell'analisi alla settimana 192 nei soggetti naïve al trattamento, in cui la durata media del trattamento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno è stata di 162,5 settimane.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e secondo la categoria di frequenza. All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4.Reazioni avverse osservate con darunavir/ritonavir negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Categoria di frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Non comune	herpes simplex
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	

Non comune	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raro	aumento degli eosinofili
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, ipersensibilità a farmaci
<i>Patologie endocrine</i>	
Non comune	Ipotiroidismo, aumento dei livelli plasmatici dell'ormone stimolatore della tiroide
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	Diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia
Non comune	Gotta, anoressia, inappetenza, perdita di peso, aumento di peso, iperglicemia, insulino-resistenza, diminuzione di lipoproteine ad alta densità, aumento dell'appetito, polidipsia, aumento della lattato deidrogenasi plasmatica
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	insonnia
Non comune	depressione, disorientamento, ansia, disturbi del sonno, sogni anormali, incubi, diminuzione della libido
Raro	stato confusionale, disturbi dell'umore, irrequietezza
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	Cefalea, neuropatia periferica, capogiri
Non comune	Letargia, parestesia, ipoestesia, disgeusia, disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, sonnolenza
Raro	Sincope, convulsioni, ageusia, disturbi del ritmo delle fasi del sonno
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Non comune	Iperemia congiuntivale, secchezza oculare
Raro	Disturbi visivi
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Non comune	vertigini
<i>Patologie cardiache</i>	
Non comune	Infarto del miocardio, angina pectoris, prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, tachicardia
Raro	Infarto acuto del miocardio, bradicardia sinusale, palpitazioni
<i>Patologie vascolari</i>	
Non comune	Iperensione, vampate
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Non comune	Dispnea, tosse, epistassi, irritazione della gola
Raro	Rinorrea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune	Diarrea
Comune	Vomito, nausea, dolore addominale, aumento dell'amilasi ematica, dispepsia, distensione dell'addome, flatulenza
Non comune	Pancreatite, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite aftosa, conato di vomito, bocca secca, malessere addominale, stipsi, aumento della lipasi, eruttazione, disestesia orale
Raro	Stomatite, ematemesi, cheilite, labbra secche, lingua patinata
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	Aumento di alanina aminotransferasi
Non comune	Epatite, epatite citolitica, steatosi epatica, epatomegalia, aumento delle transaminasi, aumento di aspartato aminotrasferasi, aumento della bilirubina plasmatica, aumento della fosfatasi alcalina plasmatica, aumento della gamma-glutamil trasferasi

<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	Eruzione cutanea (comprendente esantema maculare, maculo-papulare, papulare, eritematoso ed esantema pruriginoso), prurito
Non comune	Angioedema, eruzione cutanea generalizzata, dermatite allergica, orticaria, eczema, eritema, iperidrosi, sudorazione notturna, alopecia, acne, secchezza cutanea, pigmentazione delle unghie
Raro	DRESS, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite seborroica, lesioni cutanee, xeroderma
Non nota	Necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Non comune	Mialgia, osteonecrosi, spasmi muscolari, debolezza muscolare, artralgia, dolore alle estremità, osteoporosi, aumento della creatininfosfochinasi plasmatica
Raro	Irrigidimento muscoloscheletrico, artrite, rigidità delle articolazioni
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	
Non comune	Insufficienza renale acuta, insufficienza renale, nefrolitiasi, aumento della creatinina plasmatica, proteinuria, bilirubinuria, disuria, nocturia, pollachiuria
Raro	Diminuzione della clearance renale della creatinina
Raro	Nefropatia da cristalli [§]
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	Disfunzione erettile, ginecomastia
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Astenia, stanchezza
Non comune	Piressia, dolore toracico, edema periferico, malessere, sensazione di caldo, irritabilità, dolore
Raro	Brividi, sensazioni anomale, xerosi

[§] reazione avversa identificata nel contesto post-marketing. Secondo le linee guida relative al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (Revisione 2, settembre 2009), la frequenza di questa reazione avversa nel contesto post-marketing è stata determinata utilizzando la "Regola del 3".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Rash

Negli studi clinici il rash è stato per lo più lieve o moderato, spesso sviluppatosi durante le prime quattro settimane di trattamento e si è risolto pur continuando la terapia. In caso di sviluppo di reazioni cutanee severe consultare l'avvertenza del paragrafo 4.4.

Durante il programma di sviluppo clinico di raltegravir nei pazienti con precedente esperienza al trattamento, il rash, indipendentemente dalla causalità, era più comunemente osservato con i regimi contenenti darunavir/ritonavir + raltegravir rispetto a quelli contenenti darunavir/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza darunavir/ritonavir. La percentuale di rash considerata correlata al farmaco dagli sperimentatori era analoga. I tassi di rash aggiustati per l'esposizione (tutte le causalità) erano rispettivamente 10,9; 4,2 e 3,8 per 100 pazienti-anno (PYR); per il rash correlato al farmaco erano rispettivamente 2,4; 1,1 e 2,3 per 100 PYR. Questi rash osservati negli studi clinici erano di gravità da lieve a moderata e non hanno portato ad una interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie dell'apparato muscoloscheletrico

Aumento di CPK, mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi sono stati riportati con l'impiego degli inibitori della proteasi, in particolare in associazione ai NRTI.

Sono stati riferiti casi di osteonecrosi, particolarmente in pazienti con fattori di rischio noti, avanzato stadio di HIV o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di questi casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

Nei pazienti con infezione da HIV e grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale associata (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves ed epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia in pazienti emofiliaci

Sono stati segnalati casi di emorragia spontanea in pazienti emofiliaci trattati con gli inibitori della proteasi antiretrovirali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza in pazienti pediatriche è basata sull'analisi alla settimana 48 dei dati di sicurezza derivanti da tre studi clinici di Fase II. Sono state valutate le seguenti popolazioni pediatriche (vedere paragrafo 5.1):

- 80 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 17 anni, di peso corporeo pari ad almeno 20 kg, infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con terapie antiretrovirali che hanno ricevuto darunavir compresse con basse dosi di ritonavir due volte al giorno in associazione con altri farmaci antiretrovirali.
- 21 pazienti pediatriche di età compresa tra i 3 e i 6 anni, di peso corporeo da 10 kg a < 20 kg (16 partecipanti da 15 kg a < 20 kg), infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con antiretrovirali, che hanno ricevuto darunavir sospensione orale con una bassa dose di ritonavir due volte al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali.
- 12 pazienti pediatriche di età compresa tra i 12 ed i 17 anni, di peso corporeo di almeno 40 kg, infetti da HIV-1 e naïve al trattamento con antiretrovirali che hanno ricevuto darunavir compresse con una bassa dose di ritonavir una volta al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1).

Complessivamente il profilo di sicurezza in questi pazienti pediatriche è stato simile a quello osservato nella popolazione adulta.

Altre popolazioni particolari

Pazienti affetti da coinfezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

Fra i 1.968 pazienti precedentemente trattati, che hanno ricevuto darunavir in associazione a ritonavir 600/100 mg due volte al giorno, 236 pazienti erano coinfeziti da epatite B o C. I pazienti coinfeziti avevano maggiore probabilità di presentare aumentati livelli di transaminasi epatiche al basale e incrementi farmaco-correlati più elevati di quelli dei pazienti senza epatite virale (vedere paragrafo 4.4.).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I casi di sovradosaggio acuto nell'uomo con l'impiego di darunavir in co-somministrazione con basse dosi di ritonavir sono limitati. Sono state somministrate a volontari sani dosi singole fino a 3.200

mg di solo darunavir come soluzione orale e fino a 1.600 mg della formulazione in compresse di darunavir in associazione a ritonavir, senza che si verificassero eventi avversi sintomatici.

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da darunavir. Il trattamento del sovradosaggio da darunavir consiste nell'attuazione delle misure generali di supporto, compresi il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione della condizione clinica del paziente.

Poiché darunavir è fortemente legato alle proteine, è improbabile che la dialisi sia utile per l'eliminazione significativa del principio attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori della proteasi, codice ATC: J05AE10.

Meccanismo d'azione

Darunavir è un inibitore della dimerizzazione e dell'attività catalitica della proteasi dell'HIV-1 (KD $4,5 \times 10^{-12}M$). Inibisce selettivamente il clivaggio delle poliproteine Gag-Pol codificate dall'HIV nelle cellule infettate dal virus, prevenendo in questo modo la formazione di particelle virali mature infettive.

Attività antivirale *in vitro*

Darunavir evidenzia un'attività contro i ceppi di laboratorio e gli isolati clinici di HIV-1 e i ceppi di laboratorio di HIV-2 nelle linee cellulari T con infezione acuta, nelle cellule mononucleate umane periferiche e nei monociti/macrofagi umani con valori medi di EC_{50} che variano da 1,2 a 8,5 nM (da 0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir dimostra di possedere un'attività antivirale *in vitro* contro un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 gruppo M (A, B, C, D, E, F, G) e gruppo O con valori di EC_{50} che variano da $< 0,1$ a 4,3 nM.

Questi valori di EC_{50} sono ben al di sotto del 50% del *range* di concentrazione della tossicità cellulare che va da 87 μM a $> 100 \mu M$.

Resistenza

La selezione *in vitro* dei virus resistenti a darunavir derivanti dal ceppo di riferimento HIV-1 è risultata protratta nel tempo (> 3 anni). I virus selezionati non sono stati in grado di crescere in presenza di concentrazioni di darunavir superiori a 400 nM. I virus selezionati in queste condizioni che mostravano un calo della sensibilità a darunavir (*range*: 23 – 50 volte), ospitavano da 2 a 4 sostituzioni di amminoacidi nel gene della proteasi. La diminuzione della sensibilità a darunavir dei virus emergenti nella selezione sperimentale non è spiegabile dall'emergenza di queste mutazioni sulla proteasi.

I dati degli studi clinici su pazienti precedentemente trattati con ART (studio TITAN e analisi combinata degli studi POWER 1, 2 e 3 e DUET 1 e 2) hanno evidenziato che la risposta virologica a darunavir co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio era ridotta se erano presenti 3 o più darunavir RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V e L89V) al basale o, se queste mutazioni comparivano durante il trattamento.

Aumenti di fold change (FC) di darunavir espresso come EC_{50} al basale sono stati associati con una diminuzione della risposta virologica. Sono stati identificati i limiti inferiore e superiore di 10 e 40. Isolati con FC basale < 10 sono suscettibili; isolati con $FC > 10$ fino a 40 hanno una diminuita suscettibilità; isolati con $FC > 40$ sono resistenti (vedere sotto-paragrafo Risultati clinici).

Virus isolati da pazienti trattati con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno che

svilupparono un fallimento virologico con recidiva e che erano sensibili a tipranavir al basale sono rimasti sensibili a tipranavir dopo il trattamento, nella grande maggioranza dei casi.

I tassi più bassi di sviluppo di virus HIV resistenti sono osservati in pazienti naïve alla ART che sono trattati per la prima volta con darunavir in combinazione con altri ART.

La tabella che segue mostra lo sviluppo di mutazioni della proteasi dell'HIV-1 e perdita di sensibilità ai PI in caso di fallimento virologico all'endpoint negli studi *ARTEMIS*, *ODIN* e *TITAN*.

Tabella 5. Lo sviluppo di mutazioni della proteasi dell'HIV-1 e perdita di sensibilità ai PI in caso di fallimento virologico all'endpoint negli studi ARTEMIS, ODIN e TITAN.

	ARTEMIS Settimana 192	ODIN Settimana 48		TITAN Settimana 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg Una volta al giorno N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg Una volta al giorno N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg Due volte al giorno N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg Due volte al giorno N=298
Numero totale di fallimenti virologici ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Recidive	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Soggetti mai soppressi	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Numero di soggetti con fallimento virologico e genotipi accoppiati al basale/endpoint, con sviluppo di mutazioni ^b all'endpoint, n/N				
Mutazioni primarie (maggiori) ai PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Numero di soggetti con fallimento virologico e fenotipi accoppiati al basale/endpoint, che mostra una perdita di sensibilità agli inibitori della proteasi all'endpoint rispetto al basale, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a algoritmo TLOVR non censurato per VF sulla base di HIV-1 RNA < 50 copie/ml, fatta eccezione per TITAN (HIV-1 RNA < 400 copie/ml)

^b IAS USA liste

Resistenza crociata

Il FC di darunavir è risultato minore di 10 per il 90% dei 3.309 isolati clinici resistenti ad amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/o tipranavir, che evidenziano che i virus resistenti alla maggior parte degli PI, restano sensibili a darunavir.

Nei fallimenti virologici dello studio *ARTEMIS* non è stata osservata resistenza crociata con altri inibitori delle proteasi.

Risultati clinici

Pazienti adulti

Per i risultati degli studi clinici in pazienti adulti naïve alla ART, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Darunavir Krka 400 mg e 800 mg compresse.

Efficacia di darunavir 600 mg due volte al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART

La conferma di efficacia di darunavir in co-somministrazione con ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) in pazienti precedentemente trattati con ART si basa sull'analisi dei dati a 96 settimane dello studio TITAN di fase III in pazienti precedentemente trattati con ART e naïve a lopinavir, sull'analisi a 48 settimane dello studio ODIN di Fase III in pazienti precedentemente trattati con ART senza DRV RAM e sulle analisi dei dati a 96 settimane degli studi clinici POWER 1 e 2 di fase IIb, in pazienti precedentemente trattati con ART con elevato livello di resistenza agli PI.

TITAN è uno studio clinico di Fase III, controllato, randomizzato, in aperto che confronta darunavir co-somministrato con ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) con il trattamento lopinavir/ritonavir (400/100 mg due volte al giorno) in pazienti adulti affetti da HIV-1 precedentemente trattati con ART e naïve a lopinavir. Entrambi i bracci di trattamento utilizzavano un regime di base ottimizzato (OBR) contenente almeno 2 farmaci antiretrovirali (NRTI con o senza NNRTI).

La tabella di seguito riportata mostra i dati dell'analisi a 48 settimane dello studio **TITAN** relativi al profilo d'efficacia.

Tabella 6. I dati di efficacia dell'analisi a 48 settimane dello studio TITAN.

TITAN			
Risultati	darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno + OBR N=297	Differenza nel trattamento (95% IC di differenza)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2.9; 18.1) ^b
Conta delle cellule CD4+ variazione mediana rispetto al basale (x 10 ⁶ /L) ^c	88	81	

^a Imputato secondo l'algoritmo TLOVR

^b Basato su una approssimazione normale della differenza in % di risposta

^c NC=F (Non Completati=Fallimento)

Alla settimana 48 la non inferiorità nella risposta virologica del trattamento darunavir/ritonavir, definita come percentuale di pazienti con livello plasmatico di HIV RNA < 400 copie/ml e < 50 copie/ml, è stata dimostrata (al margine di non inferiorità predefinito del 12%) per entrambe le popolazioni ITT e OP. Questi risultati sono confermati dall'analisi dei dati alla settimana 96 nello studio **TITAN**, con il 60,4% dei pazienti del braccio darunavir /ritonavir con HIV-1 RNA < 50 copie/ml alla settimana 96 confrontati col 55,2% del braccio lopinavir/ritonavir [differenza: 5,2%, 95% CI (-2,8–13,1)].

ODIN è uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto che confronta darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART infetti da HIV 1, con test di resistenza genotipica allo screening che non presentavano RAM per darunavir (cioè V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) e con HIV-1 RNA > 1.000 copie/ml allo screening. L'analisi di efficacia si basa su 48 settimane di trattamento (vedere tabella sotto). Entrambi i bracci utilizzano un regime ottimizzato di base (OBR) ≥ 2 NRTI.

Tabella 7. I dati di efficacia dell'analisi dello studio ODIN.

ODIN			
Risultati	darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno + OBR N=296	Differenza di trattamento (differenza per IC 95%)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6.1; 8.5) ^b
Con al basale HIV-1			

RNA (copie/ml) < 100,000 ≥ 100,000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Con al basale conta delle cellule CD4+ (x 10 ⁶ /L) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Con sottotipo HIV-1 Tipo B Tipo AE Tipo C Altro	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
media della variazione della conta di cellule CD4+ rispetto al basale (x 10 ⁶ /L) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

^b Basati su una approssimazione normale della differenza di risposta in % di risposta

^c Sottotipi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF e CRF06_CPX

^d Differenza di medie

^e Imputazione Last Observation Carried Forward

A 48 settimane, la risposta virologica al trattamento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno, definita come la percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 copie/ml, è stata dimostrata non essere inferiore (con margine di non inferiorità predefinito al 12%) a darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno per entrambe le popolazioni ITT e OP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART non deve essere somministrato a pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM) o con HIV-1 RNA ≥ 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ < 100 x 10⁶ cellule/L (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV 1 diversi da B.

POWER 1 e POWER 2 sono studi clinici randomizzati, controllati, che comparano darunavir co-somministrato con ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) a un gruppo di controllo esposto ad un regime costituito da un PI selezionato dallo sperimentatore in pazienti con infezione da HIV-1 che avevano precedentemente fallito più di un regime contenente un PI. Un OBR costituito da almeno 2 NRTI con o senza enfuvirtide (ENF) è stato usato in entrambi gli studi.

La tabella di seguito riportata, mostra l'analisi dei dati di efficacia a 48 e 96 settimane derivante dagli studi unificati POWER 1 e POWER 2.

Tabella 8. POWER 1 e POWER 2 dati aggregati

POWER 1 e POWER 2 dati aggregati						
Risultati	Settimana 48			Settimana 96		
	darunavir/ ritonavir 600/100 mg due volte al giorno n=131	Controllo n=124	Differenza tra i trattamenti	darunavir/ ritonavir 600/100 mg due volte al giorno n=131	Controllo n=124	Differenza tra i trattamenti
HIV RNA < 50 copie/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Conta delle cellule CD4+ variazione media rispetto	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

al basale (x 10 ⁶ /L) ^b						
--	--	--	--	--	--	--

^a Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

^b imputazione, Last Observation Carried Forward

^c intervalli di confidenza al 95%.

L'analisi dei dati a 96 settimane di trattamento negli studi POWER ha dimostrato efficacia antiretrovirale sostenuta e beneficio immunologico.

Dei 59 pazienti con soppressione virale completa (< 50 copie/ml) alla settimana 48, 47 pazienti (80% di coloro che avevano risposto alla settimana 48) continuavano a rispondere alla settimana 96.

Genotipo o fenotipo basali e risultato virologico

Il genotipo basale e il FC di darunavir (modifica della suscettibilità relativamente al riferimento) si è dimostrato essere un fattore predittivo del risultato virologico.

Tabella 9. Percentuale (%) di pazienti con risposta (HIV-1 RNA < 50 copie/ml alla settimana 24) a darunavir co-somministrato con ritonavir 600/100 mg due volte al giorno per genotipo basale, e FC basale di darunavir e per uso di enfuvirtide (ENF): Analisi as treated degli studi POWER e DUET

Risposta (HIV-1 RNA < 50 copie/ml alla settimana 24) %, n/N	Numero di mutazioni al basale ^a				DRV FC basale ^b			
	Tutti i pazienti	0-2	3	≥ 4	Tutti i pazienti	≤ 10	10-40	> 40
Tutti i pazienti	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pazienti che non hanno utilizzato o non-naïve all'uso di ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pazienti naïve all'uso di ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Numero di mutazioni della lista di mutazioni associate a una risposta ridotta a darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V)

^b variazione di EC50

^c "Pazienti che non hanno utilizzato ENF o non-naïve all'uso di ENF" sono pazienti che non hanno utilizzato ENF o che hanno utilizzato ENF ma non per la prima volta

^d "Pazienti naïve all'uso di ENF" sono pazienti che hanno utilizzato ENF per la prima volta

Pazienti pediatrici

Per i risultati degli studi clinici nei pazienti pediatrici, di età compresa tra i 12 e i 17 anni, naïve al trattamento antiretrovirale, fare riferimento ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di Darunavir Krka 400 mg e 800 mg compresse.

Pazienti pediatrici precedentemente trattati con ART dall'età di 6 a < 18 anni e peso di almeno 20 kg
DELPHI è uno studio clinico di fase II, in aperto, che valuta farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia di darunavir associato a basse dosi di ritonavir in 80 pazienti pediatrici affetti da HIV-1 e precedentemente trattati con ART, di età compresa tra 6 e 17 anni e peso corporeo di almeno 20 kg. Questi pazienti hanno ricevuto darunavir/ritonavir due volte al giorno in associazione ad altri farmaci antiretrovirali (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni sulla dose in base al peso corporeo). La risposta virologica è stata definita come diminuzione dei livelli plasmatici della carica virale di RNA HIV-1 di almeno 1,0 Log₁₀ rispetto al basale.

Nello studio ai pazienti che erano a rischio di interruzione del trattamento a causa di intolleranza a

ritonavir soluzione orale (ad es. avversione al sapore) è stato permesso il passaggio alla formulazione di ritonavir in capsule. Dei 44 pazienti in terapia con ritonavir soluzione orale, 27 sono passati all'assunzione della formulazione da 100 mg in capsule ed hanno superato la dose di ritonavir raccomandata per il loro peso corporeo senza che venissero osservati cambiamenti nel profilo di sicurezza.

Tabella 10. Risultati alla settimana 48 nello studio Delphi

<i>Risultati alla settimana 48</i>	darunavir/ritonavir N=80
HIV-1 RNA < 50 copie/ml ^a	47,5% (38)
Variazione media rispetto al basale ^b della conta delle cellule CD4+	147

^a Imputato secondo l'algoritmo TLOVR.

^b Ai Non-completanti è stato imputato il fallimento: ai pazienti che sono usciti dallo studio prematuramente è stato attribuito una variazione uguale a 0.

In accordo all'algoritmo TLOVR (Time to Loss Of Virological Response) che esclude i fallimenti non-virologici della terapia, 24 pazienti (30,0%) hanno mostrato fallimento virologico; di questi 17 (21,3%) erano rebounders e 7 (8,8%) non-responders.

Pazienti pediatrici precedentemente trattati con ART con età tra i 3 e i < 6 anni

La farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di darunavir/ritonavir due volte al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali sono state valutate in uno studio clinico di Fase II in aperto, **ARIEL** in 21 pazienti pediatrici infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con ART di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo da 10 kg a < 20 kg. I pazienti hanno ricevuto un trattamento due volte al giorno in base al peso corporeo, i pazienti con peso compreso tra 10 kg e i < 15 kg hanno ricevuto darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg due volte al giorno, e i pazienti con peso da 15 kg a < 20 kg hanno ricevuto darunavir/ritonavir 375/50 mg due volte al giorno. In 16 pazienti pediatrici con peso tra 15 kg ed i < 20 kg e in 5 pazienti pediatrici con peso tra i 10 kg ed i < 15 kg che hanno ricevuto darunavir/ritonavir in associazione ad altri agenti antiretrovirali, è stata valutata alla settimana 48, la risposta virologica, definita come percentuale di pazienti con carica virale plasmatica confermata < 50 HIV-1 RNA copie/ml (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni sulla dose in base al peso corporeo).

Tabella 11. Risultati alla settimana 48 nello studio Ariel

<i>Risultati alla settimana 48</i>	darunavir/ritonavir	
	10 kg to < 15 kg N=5	15 kg to < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 copie/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ percentuale di cambiamento rispetto al basale ^b	4	4
CD4+ variazione media della conta cellulare rispetto al basale ^b	16	241

^a Imputazione secondo l'algoritmo TLOVR.

^b NC=F

Sono disponibili dati limitati sull'efficacia nei pazienti pediatrici al di sotto dei 15 kg e non possono essere formulate raccomandazioni sulla posologia.

Gravidanza e postpartum

La somministrazione di darunavir/ritonavir (600/100 mg due volte al giorno o 800/100 mg una volta al giorno) in combinazione con un regime di background è stata valutata in uno studio clinico con 36 donne in gravidanza (18 donne in ciascun braccio) durante il secondo e il terzo trimestre e nel postpartum.

La risposta virologica è stata preservata per tutto il periodo di studio in entrambi i bracci. Non si è

verificata alcuna trasmissione madre-figlio nei bambini nati da 31 pazienti che sono rimaste in trattamento antiretrovirale durante il parto. Non sono stati registrati nuovi risultati di sicurezza clinicamente rilevanti rispetto al noto profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir negli adulti con infezione da HIV-1 (vedere paragrafi 4.2 , 4.4 e 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di darunavir, somministrato in associazione a ritonavir, sono state valutate in volontari sani adulti e in pazienti con infezione da HIV-1. L'esposizione a darunavir è stata maggiore nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto a quella dei soggetti sani. L'aumento dell'esposizione a darunavir nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto ai soggetti sani, può essere spiegato da una maggiore concentrazione dell' α 1-glicoproteina acida (AAG) nei pazienti con infezione da HIV-1, che ha causato un maggiore legame di darunavir all'AAG plasmatica e quindi, concentrazioni plasmatiche più elevate.

Darunavir è principalmente metabolizzato dal CYP3A. Ritonavir inibisce il CYP3A, aumentando quindi notevolmente le concentrazioni plasmatiche di darunavir.

Assorbimento

Darunavir è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. La concentrazione massima plasmatica di darunavir in presenza di ritonavir a basso dosaggio è generalmente raggiunta entro 2,5 - 4,0 ore.

La biodisponibilità orale assoluta di una dose singola da 600 mg del solo darunavir è stata di circa il 37% aumentando a quasi l'82% in presenza di una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno. L'effetto di potenziamento farmacocinetico complessivo di ritonavir è stato un aumento di circa 14 volte dell'esposizione sistemica di darunavir, quando è stata somministrata per via orale una singola dose di darunavir da 600 mg in associazione con una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Se la somministrazione non è accompagnata dal cibo, la biodisponibilità relativa di darunavir in presenza di ritonavir a basso dosaggio è inferiore del 30% a quella relativa alla somministrazione accompagnata da cibo. Quindi, darunavir compresse deve essere assunto con ritonavir e accompagnato da cibo. Il tipo di alimenti non esercita alcun effetto sull'esposizione a darunavir.

Distribuzione

Darunavir è legato per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Darunavir si lega principalmente all' α 1-glicoproteina acida plasmatica.

Dopo somministrazione per via endovenosa, il volume di distribuzione del solo darunavir era di $88,1 \pm 59,0$ l (media \pm DS) e aumentava a $131 \pm 49,9$ l (media \pm DS) in presenza di ritonavir 100 mg due volte al dì.

Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* condotti sui microsomi epatici umani (HLM) indicano che darunavir è principalmente sottoposto a un metabolismo ossidativo. Darunavir è ampiamente metabolizzato dal sistema epatico CYP e quasi esclusivamente dall'isozima CYP3A4. Uno studio clinico con darunavir 14 C nei volontari sani ha dimostrato che la maggior parte della radioattività nel plasma dopo una singola dose di darunavir con ritonavir da 400/100 mg, era dovuta al principio attivo parentale. Sono stati identificati nell'uomo almeno 3 metaboliti ossidativi di darunavir. Tutti hanno mostrato un'attività contro l'HIV wild type di almeno 10 volte inferiore a quella di darunavir.

Eliminazione

Dopo una dose da 400/100 mg di darunavir 14 C con ritonavir, è stato possibile individuare il 79,5% e il

13,9% della dose somministrata di darunavir ¹⁴C nelle feci e nelle urine, rispettivamente. Darunavir immodificato era presente in una percentuale pari a circa il 41,2% e il 7,7% della dose somministrata, nelle feci e nelle urine, rispettivamente. L'emivita di eliminazione finale di darunavir è stata di circa 15 ore, se somministrato in associazione a ritonavir.

La clearance plasmatica di darunavir da solo (150 mg) e in presenza di una bassa dose di ritonavir è stata di 32,8 l/h e di 5,9 l/h, rispettivamente.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica di darunavir in associazione con ritonavir, assunto due volte al giorno, in 74 pazienti precedentemente trattati, di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso corporeo di almeno 20 kg, mostrano che la somministrazione di dosi di darunavir/ritonavir calcolate in base al peso corporeo risultano in un'esposizione a darunavir comparabile a quella degli adulti in terapia con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir, assunto due volte al giorno, in 14 pazienti pediatrici precedentemente trattati, di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo di almeno 15 kg a < 20 kg, hanno mostrato che le dosi basate sul peso corporeo sono risultate in una esposizione di darunavir comparabile a quelle ottenute negli adulti che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir, assunto una volta al giorno, in 12 pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART, di età da 12 a < 18 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, ha mostrato che la somministrazione di darunavir/ritonavir al dosaggio di 800/100 mg una volta al giorno risulta in un'esposizione a darunavir comparabile a quella ottenuta negli adulti che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno. Pertanto, la stessa dose giornaliera può essere usata negli adolescenti precedentemente trattati, di età da 12 a < 18 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, senza mutazioni di resistenza associata a darunavir (DRV-RAMs)* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cell x 10⁶/L (vedere paragrafo 4.2).

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

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir preso una volta al giorno in 10 pazienti pediatrici precedentemente trattati, di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo di almeno 14 kg fino a < 20 kg, ha mostrato che le dosi basate sul peso corporeo sono risultate in un'esposizione a darunavir che era comparabile a quella raggiunta negli adulti che ricevevano darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). In aggiunta, il modello farmacocinetico e la simulazione dell'esposizione a darunavir nei pazienti pediatrici di età tra 3 e < 18 anni ha confermato l'esposizione a darunavir come osservato negli studi clinici e ha consentito l'identificazione del regime giornaliero di darunavir/ritonavir sulla base del peso corporeo per i pazienti pediatrici di peso corporeo di almeno 15 kg che sono sia naïve alla terapia ART o precedentemente trattati senza mutazioni di resistenza associata a darunavir (DRV-RAMs*) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cell x 10⁶/L (vedere paragrafo 4.2).

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

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HIV, ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è così differente nel range di età (da 18 a 75 anni) valutato nei pazienti con infezione da HIV (n=12, età ≥ 65) (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, per i pazienti con età superiore ai 65 anni, i dati a disposizione erano limitati.

Genere

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato un'esposizione lievemente maggiore a darunavir (16,8%) nelle donne con infezione da HIV rispetto agli uomini. Questa differenza non è clinicamente rilevante.

Compromissione renale

I risultati derivanti da uno studio clinico sui bilanci di massa condotto con darunavir ¹⁴C con ritonavir, hanno evidenziato che circa il 7,7% della dose di darunavir somministrata, è escreta nelle urine come immodificata.

Benché darunavir non sia stato studiato in pazienti con compromissione renale, l'analisi farmacocinetica della popolazione ha dimostrato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è stato influenzato in modo significativo nei pazienti con infezione da HIV con una moderata compromissione renale (CrCl fra 30 - 60 ml/min, n=20) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Darunavir è metabolizzato ed eliminato principalmente a livello epatico. In uno studio clinico sulla somministrazione di una dose multipla di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al dì, è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche totali di darunavir in soggetti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh, n=8) e di grado moderato (Classe B di Child-Pugh, n=8), erano paragonabili a quelle dei soggetti sani. Comunque, le concentrazioni di darunavir libero erano più alte circa del 55% (Classe A di Child-Pugh) e del 100% (Classe B di Child-Pugh), rispettivamente. La rilevanza clinica di tale aumento non è nota, quindi darunavir deve essere utilizzato con cautela. Non è stato ancora studiato l'effetto della compromissione epatica grave sulla farmacocinetica di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Gravidanza e postpartum

L'esposizione a darunavir totale e ritonavir dopo assunzione di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno o darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale è risultata generalmente più bassa durante la gravidanza in confronto al postpartum. Tuttavia, considerando la frazione libera di darunavir (i.e. attivo), i parametri farmacocinetici sono risultati meno ridotti durante la gravidanza rispetto al postpartum, a causa di un aumento della frazione libera di darunavir durante la gravidanza rispetto al postpartum.

Tabella 12. Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.

Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)	Secondo trimestre di gravidanza (n=12) ^a	Terzo trimestre di gravidanza (n=12)	Postpartum (6-12 settimane) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4,668 ± 1,097	5,328 ± 1,631	6,659 ± 2,364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39,370 ± 9,597	45,880 ± 17,360	56,890 ± 26,340
C _{min} , ng/ml	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216

^a n=11 per AUC_{12h}

Tabella 12. Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.

Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)	Secondo trimestre di gravidanza (n=17)	Terzo trimestre di gravidanza (n=15)	Postpartum (6-12 settimane) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
AUC _{12h} , ng.h/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C _{min} , ng/ml	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

In donne che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di C_{max}, AUC_{12h} e C_{min} per darunavir totale erano inferiori rispettivamente del 28%, 26% e 26% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di darunavir totale di C_{max}, AUC_{12h} e C_{min} erano inferiori del 18%, 16% e superiori del 2% rispettivamente, se comparati con il postpartum.

In donne che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno durante il secondo

trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} per darunavir totale erano inferiori rispettivamente del 33%, 31% e 30% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} relativi a darunavir totale erano inferiori del 29%, 32% e del 50% rispettivamente, se comparati con il postpartum.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità negli animali sono stati effettuati esponendo gli animali fino ai livelli clinici di esposizione con il solo darunavir nei topi, nei ratti e nei cani e in associazione a ritonavir nei ratti e nei cani.

Negli studi tossicologici a dosi ripetute condotti nei topi, nei ratti e nei cani, sono stati osservati solo effetti limitati del trattamento con darunavir. Nei roditori, gli organi bersaglio identificati erano il sistema ematopoietico, il sistema di coagulazione del sangue, il fegato e la tiroide. È stata riscontrata una diminuzione variabile ma limitata dei parametri correlati ai globuli rossi, unitamente ad aumenti del tempo di tromboplastina parziale attivata.

Sono state osservate variazioni a carico di fegato (ipertrofia degli epatociti, vacuolizzazione, aumento degli enzimi epatici) e tiroide (ipertrofia follicolare). Nel ratto, l'associazione di darunavir e ritonavir ha prodotto un lieve aumento dell'effetto sui parametri eritrocitari, su fegato e tiroide e un incremento dell'incidenza di fibrosi delle isole pancreatiche (solo nei topi maschi), rispetto al trattamento con il solo darunavir. Nel cane, non sono stati identificati tossicità maggiore o organi bersaglio fino a esposizioni equivalenti all'esposizione clinica alla dose raccomandata.

In uno studio condotto nei ratti, il numero di corpi lutei e impianti sono diminuiti in presenza di tossicità materna. Altrimenti, non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità con il trattamento con darunavir fino a 1.000 mg/kg/day e livelli di esposizione al di sotto ($AUC - 0,5$ volte) di quelli riscontrati negli uomini alla dose clinicamente raccomandata. Fino agli stessi livelli di dosaggio, non è stata osservata alcuna teratogenicità con l'impiego di darunavir nei ratti e nei conigli, in caso di monosomministrazione, né nei topi quando è stato somministrato in associazione a ritonavir. I livelli di esposizione erano più bassi di quelli relativi alla dose clinica raccomandata per l'uso nell'uomo. In una valutazione dello sviluppo pre- e post-natale dei ratti, darunavir con e senza la cosomministrazione di ritonavir, ha provocato un temporaneo calo dell'aumento ponderale dei piccoli prima dello svezzamento ed è stato riscontrato un lieve ritardo nell'apertura di occhi e orecchie. Darunavir in associazione a ritonavir ha provocato una riduzione del numero di piccoli che hanno manifestato il riflesso di trasalimento al giorno 15 dell'allattamento e una ridotta sopravvivenza dei piccoli durante l'allattamento. Questi effetti possono essere secondari all'esposizione dei piccoli alla sostanza attiva attraverso il latte materno e/o la tossicità materna. Nessuna funzione post-svezzamento è stata influenzata da darunavir somministrato da solo o in associazione a ritonavir. Nei giovani ratti che hanno ricevuto darunavir fino ai giorni 23-26, è stato osservato un aumento della mortalità con convulsioni in alcuni animali. L'esposizione nel plasma, fegato e cervello è stata significativamente più alta che nei ratti adulti dopo somministrazione di dosi paragonabili in mg/kg tra i giorni 5 e 11 di età. Dopo il giorno 23 di vita, l'esposizione è risultata comparabile a quella dei ratti adulti. È probabile che tale esposizione incrementata fosse dovuta almeno parzialmente alla immaturità degli enzimi metabolizzanti il farmaco nei giovani ratti. Nessun decesso correlato al trattamento è stato osservato nei ratti giovani cui è stato somministrato il dosaggio di 1.000 mg/kg di darunavir (dose singola) al giorno di vita 26 e il dosaggio di 500 mg/kg (dose ripetuta) dal giorno 23 al giorno 50 di età, e le esposizioni ed il profilo di tossicità erano paragonabili a quelli osservati nei ratti adulti.

A causa delle conoscenze insufficienti sullo sviluppo della barriera ematoencefalica e del corredo enzimatico epatico negli esseri umani, darunavir associato a basse dosi di ritonavir non deve essere usato in pazienti pediatriche al di sotto dei 3 anni di età.

Il potenziale cancerogeno di darunavir è stato valutato in uno studio durato fino a 104 settimane somministrando il farmaco con sondino orale a topi e ratti. Sono stati somministrati dosaggi giornalieri di 150, 450 e 1.000 mg/kg ai topi e di 50, 150 e 500 mg/kg ai ratti. Sono stati osservati aumenti dose dipendenti dell'incidenza di adenoma e carcinoma epatocellulare sia nei maschi che nelle femmine di entrambe le specie. Sono stati osservati adenomi delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi. La

somministrazione di darunavir non ha causato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di alcuna altra neoplasia maligna o benigna né nei topi né nei ratti. I tumori epatocellulari e tiroidei osservati nei roditori sono considerati di scarsa rilevanza negli uomini. La somministrazione ripetuta di darunavir ai ratti ha causato induzione degli enzimi microsomiali epatici ed aumento dell'eliminazione di ormone tiroideo, cosa che è predittiva nei ratti, ma non negli uomini, di neoplasia tiroidea. Alle dosi più alte testate, l'esposizione (calcolata come AUC) a darunavir era compresa tra 0,4 e 0,7 volte nei topi, 0,7 e 1 volta nei ratti, rispetto a quella osservata negli uomini alla dose terapeutica raccomandata.

Dopo 2 anni di somministrazione di darunavir con esposizione uguale o inferiore a quella umana, sono state osservate variazioni a livello renale nei topi (nefrosi) e nei ratti (nefropatia cronica progressiva).

Darunavir non si è rivelato mutageno o genotossico in una serie di test *in vitro* e *in vivo* inclusi la mutazione inversa batterica (test di Ames), l'aberrazione cromosomica nei linfociti umani e il test del micronucleo *in vivo* nei topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Silice colloidale anidro
Cellulosa cristallina silicificata (Cellulose, microcrystalline; Silice colloidale anidro)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa:

Poli(vinil alcol)
Macrogol
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Validità dopo la prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone (HDPE), chiusura PP a prova di bambino con un dessiccante:

- 30 compresse: 1 flacone da 30 compresse rivestite con film,
- 60 compresse: 2 flaconi da 30 compresse rivestite con film,
- 90 compresse: 3 flaconi da 30 compresse rivestite con film,
- 180 compresse: 6 flaconi da 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 compresse rivestite con film: EU/1/17/1249/005

60 compresse rivestite con film: EU/1/17/1249/006

90 compresse rivestite con film: EU/1/17/1249/007

180 compresse rivestite con film: EU/1/17/1249/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Gennaio 2018

Data del rinnovo più recente: 9 Novembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107^{quarter}, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea [d](#) [ei per i](#) medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).