

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Darunavir Mylan 75 mg compresse rivestite con film.
Darunavir Mylan 150 mg compresse rivestite con film.
Darunavir Mylan 300 mg compresse rivestite con film.
Darunavir Mylan 600 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Darunavir Mylan 75 mg compresse rivestite con film.
Ogni compressa rivestita contiene 75 mg di darunavir.

Darunavir Mylan 150 mg compresse rivestite con film.
Ogni compressa rivestita contiene 150 mg di darunavir.

Darunavir Mylan 300 mg compresse rivestite con film.
Ogni compressa rivestita contiene 300 mg di darunavir.

Darunavir Mylan 600 mg compresse rivestite con film.
Ogni compressa rivestita contiene 600 mg di darunavir.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Darunavir Mylan 75 mg compresse rivestite con film.
Compressa rivestita con film.
Compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, ovali, biconvesse, di circa 9,7 mm x 4,6 mm, con impresso 'M' su un lato e 'DV1' sull'altro.

Darunavir Mylan 150 mg compresse rivestite con film.
Compressa rivestita con film.
Compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, ovali, biconvesse, di circa 12,75 mm x 6,3 mm, con impresso 'M' su un lato e 'DV2' sull'altro.

Darunavir Mylan 300 mg compresse rivestite con film.
Compressa rivestita con film.
Compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, ovali, biconvesse, di circa 16,5 mm x 8,2 mm, con impresso 'M' su un lato e 'DV3' sull'altro.

Darunavir Mylan 600 mg compresse rivestite con film.
Compressa rivestita con film.
Compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, ovali, biconvesse, di circa 21,2 mm x 10,6 mm, con impresso 'M' su un lato e 'DV5' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Darunavir, 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 Mylan compresse da 75 mg, 150 mg, 300 mg e 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 il dosaggio, la forma farmaceutica o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

Posologia

Darunavir Mylan 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.

Pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali

La dose raccomandata di darunavir è di 600 mg due volte al giorno co-somministrato con ritonavir 100 mg due volte al giorno, insieme al cibo. Darunavir Mylan compresse da 75 mg, 150 mg, 300 mg e 600 mg può essere utilizzato per raggiungere il regime di 600 mg due volte al giorno.

L'utilizzo delle compresse da 75 mg e 150 mg per raggiungere la dose raccomandata è appropriato quando vi è difficoltà a deglutire le compresse da 300 mg o 600 mg. Prima di prescrivere le compresse di darunavir ai bambini piccoli, accertarsi che siano in grado di deglutire le compresse intere. Per i bambini piccoli che non sono in grado di deglutire le compresse, si deve verificare se siano disponibili formulazioni più adatte che contengano darunavir.

Pazienti adulti naïve al trattamento antiretrovirale

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

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

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

Dose raccomandata per i pazienti pediatrici naïve al trattamento (3-17 anni) con darunavir compresse e ritonavir^a	
Peso corporeo (kg)	Dose (una volta al giorno con il cibo)
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir una volta al giorno
≥ 30 kg a < 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 $\times 10^6/L$.

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

La dose di darunavir e ritonavir nei pazienti pediatriche calcolata sulla base del peso corporeo è indicata nella tabella sottostante. La dose raccomandata di darunavir con bassa dose di ritonavir non deve eccedere la dose raccomandata negli adulti (600/100 mg due volte al giorno o 800/100 mg una volta al giorno).

Dose raccomandata di darunavir compresse e ritonavir^a per il trattamento dei pazienti pediatriche (3-17 anni) precedentemente trattati con antiretrovirali		
Peso corporeo (kg)	Dose (una volta al giorno con il cibo)	Dose (due volte al giorno con il cibo)
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir una volta al giorno	375 mg darunavir/50 mg ritonavir due volte al giorno
≥ 30 kg a < 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 ritonavir soluzione orale: 80 mg/ml

Per i pazienti pediatriche precedentemente trattati con ART è raccomandato il test genotipico. Tuttavia, qualora non fosse possibile effettuare il test genotipico, si raccomanda il regime di darunavir/ritonavir una volta al giorno nei pazienti pediatriche 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 di circa 12 ore.

In caso di vomito entro 4 ore dall'assunzione del medicinale, il paziente deve assumere un'altra dose di Darunavir Mylan 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 Mylan con ritonavir fino all'orario abitualmente previsto per la dose successiva.

Popolazioni speciali

Anziani

Per questa popolazione di pazienti le informazioni sono limitate e pertanto darunavir deve essere usato con cautela in questa fascia 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 grave compromissione epatica. Una grave compromissione epatica potrebbe 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 grave (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 Mylan 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)
- dabigatran, ticagrelor (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

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 impiegato 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 a 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 (*Optimised Background Regimen* - 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).

Pazienti 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 Mylan deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da allergia nota alle sulfonamidi.

Epatotossicità

Con l'uso di darunavir/ritonavir 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/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.

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/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 di darunavir/ritonavir 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).

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 aggiuntiva 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 e l'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).

Darunavir Mylan contiene sodio.

Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg e 600 mg compresse rivestite con film contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

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/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/ritonavir 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 della glicoproteina P, 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, antifungini azolici 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.

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		
Inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi		
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 co-somministrato con basse dosi di ritonavir 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 co-somministrato con una bassa dose 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 \downarrow 9% didanosina C _{min} ND didanosina C _{max} \downarrow 16% darunavir AUC \leftrightarrow darunavir C _{min} \leftrightarrow darunavir C _{max} \leftrightarrow	L'associazione di darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e didanosina può essere utilizzata 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 assunti 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 co-somministrazione 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.
<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'inibizione 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 il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg o 600 mg compresse (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 può essere somministrato 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 1.000 mg due volte al giorno.	#darunavir AUC ↓ 26% #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.	Non è raccomandato associare darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir con saquinavir

Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) –con co-somministrazione di basse dosi di ritonavir[‡]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 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% [‡]	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 controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg due volte al giorno.	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	
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 associato a basse dosi di ritonavir.
ANTAGONISTA DELL'ADRENORECETTORE α1		
Alfuzosina	Sulla base di considerazioni teoriche ci si aspetta che darunavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfuzosina. (Inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di darunavir con 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 (sistemica) 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.
Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradina Chinidina Ranolazina		La co-somministrazione di darunavir con basse dosi di ritonavir e amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina o ranolazina 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 Edoxaban Rivaroxaban	Non studiato. La co-somministrazione di darunavir con questi anticoagulanti può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante, che può portare ad un aumento del rischio di sanguinamento (inibizione di CYP3A e/o P-gp).	L'uso di darunavir potenziato e di questi anticoagulanti non è raccomandato.
Dabigatran Ticagrelor	Non studiato. La co-somministrazione con Darunavir potenziato con basse dosi di ritonavir può portare ad un aumento sostanziale dell'esposizione a dabigatran o ticagrelor.	La co-somministrazione di Darunavir con basse dosi di ritonavir con ticagrelor è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Clopidogrel	Non studiato. Ci si aspetta che la co-somministrazione di clopidogrel e 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 studiata. Le concentrazioni di warfarina possono essere modificate quando co-somministrata con darunavir con basse dosi di ritonavir.	L'indice di normalizzazione internazionale (INR) deve essere monitorato quando warfarina 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 co-somministrazione 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 co-somministrazione 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	<p>paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C_{min} ↓ 37% paroxetina C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔</p> <p>sertralina AUC ↓ 49% sertralina C_{min} ↓ 49% sertralina C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔</p> <p>L'uso concomitante di darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e questi antidepressivi può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'antidepressivo (inibizione CYP2D6 e/o CYP3A)</p>	<p>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 co-somministrato con basse dosi di ritonavir devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo.</p> <p>Il monitoraggio clinico è raccomandato quando darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir e questi antidepressivi e può essere necessario un aggiustamento della dose dell'antidepressivo.</p>
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 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	<p>Non studiata. Darunavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche degli antifungini e posaconazolo, isavuconazolo, itraconazolo o fluconazolo può aumentare le concentrazioni di darunavir. (inibizione del CYP3A e/o P-gp)</p> <p>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)</p>	<p>È necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio clinico.</p> <p>Se è necessaria la co-somministrazione, la dose giornaliera di itraconazolo non deve superare 200 mg.</p>

ANTIGOTTA		
Colchicina	Non studiata. L'uso concomitante di colchicina e darunavir co-somministrati con una dose bassa di ritonavir può aumentare l'esposizione alla colchicina. (inibizione del CYP3A e/o della P-gp)	Se è richiesta una terapia con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir, 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 è controindicata la colchicina con darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir (vedi paragrafi 4.3 e 4.4)
ANTIMALARICI		
Artemetere/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosi a 0, 8, 24, 36, 48, e 60 ore	artemetere AUC ↓ 16% artemetere C _{min} ↔ artemetere 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 artemetere/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 degli 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 con darunavir e basse dosi di ritonavir non è raccomandata. L'associazione di rifampicina con darunavir e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

<p>Rifabutin 150 mg a giorni alterni.</p>	<p>rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C_{min}** ↑ ND rifabutin C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** somma dei metaboliti attivi di rifabutin (molecola progenitrice + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolite)</p> <p>Lo studio di interazione ha evidenziato un'esposizione sistemica giornaliera per rifabutin 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-<i>O</i>-deacetyl rifabutin. Inoltre, la AUC della somma dei metaboliti attivi della rifabutin (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.</p> <p>(Rifabutin 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 rifabutin (150 mg a giorni alterni).</p>	<p>Si raccomanda una riduzione della dose di rifabutin del 75% della dose abituale di 300 mg/die (ad es. rifabutin 150 mg (a giorni alterni) ed un più frequente monitoraggio degli eventi avversi correlati alla rifabutin, nei pazienti che ricevono l'associazione con darunavir co-somministrato con ritonavir.</p> <p>In caso di problemi di sicurezza, deve essere considerato un ulteriore aumento dell'intervallo di somministrazione di rifabutin e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici di rifabutin. Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali su un appropriato trattamento della tubercolosi nei pazienti affetti da HIV.</p> <p>In base al profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir, questo aumento dell'esposizione a darunavir in presenza di rifabutin non comporta un aggiustamento di dose di darunavir/ritonavir. Sulla base del modello farmacocinetico, questa riduzione del dosaggio del 75% è applicabile anche se i pazienti ricevono rifabutin a dosi diverse da 300 mg/die.</p>
ANTINEOPLASTICI		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecano</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che darunavir 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 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.</p> <p>L'impiego concomitante di everolimus o irinotecano e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir non è raccomandato.</p>
ANTIPSIKOTICI/NEUROLETTICI		
<p>Quetiapina</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che darunavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici. (inibizione di CYP3A).</p>	<p>La somministrazione concomitante di darunavir/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).</p>

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. La co-somministrazione di darunavir con basse dosi di ritonavir e lurasidone, pimozide o sertindolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Lurasidone Pimozide Sertindolo		
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 beta-bloccanti. Si deve considerare una riduzione della dose dei beta-bloccanti.
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 degli eventi avversi quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza a darunavir con basse dosi di ritonavir.
CORTICOSTEROIDI		
Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (compresi 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 adrenale 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 co-somministrati con darunavir con basse dosi di ritonavir, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.	L'uso concomitante di darunavir con basse dosi di ritonavir e corticosteroidi che vengono metabolizzati da CYP3A (ad es., fluticasone propionato o altri corticosteroidi per via nasale o inalatoria) può aumentare il rischio di sviluppo di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica. La co-somministrazione con 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 per via nasale o inalatoria, 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 co-somministrato con basse dosi di ritonavir.

ANTAGONISTI DEI RECETTORI ENDOTELIALI		
Bosentan	Non studiata. L'uso concomitante di bosentan e darunavir co-somministrati con basse dosi di ritonavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di bosentan. Ci si aspetta che bosentan diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o del suo potenziatore farmacocinetico. (induzione del CYP3A)	Quando somministrato in concomitanza con darunavir e basse dosi di ritonavir, la tollerabilità di bosentan nel paziente deve essere monitorata.
ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)		
Inibitori della proteasi NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir con ritonavir a basse dosi può aumentare l'esposizione e grazoprevir.	Elbasvir/grazoprevir
Glecaprevir/pibrentasvir	Sulla base di considerazioni teoriche Darunavir potenziato può aumentare l'esposizione a glecaprevir e pibrentasvir. (inibizione di P-gp, BCRP e/o OATP1B1/3)	Non è raccomandata la co-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 e ritonavir. (induzione del CYP450)	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
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 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 sottoinsieme 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 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 co-somministrato con basse dosi di ritonavir può essere co-somministrato con antagonisti del recettore H ₂ senza aggiustamenti della dose.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Non studiata. L'esposizione a questi immunosoppressori sarà aumentata quando co-somministrati con darunavir con basse dosi di ritonavir. (inibizione CYP3A)	È necessario il monitoraggio terapeutico quando vengono co-somministrati agenti immunosoppressori. L'uso concomitante di everolimus e darunavir potenziato con basse dosi di ritonavir non è raccomandato.
BETA AGONISTI PER USO INALATORIO		
Salmeterolo	Non studiata. L'uso concomitante di salmeterolo e darunavir co-somministrati 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 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 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% nor buprenorfina AUC ↑ 46% nor buprenorfina C _{min} ↑ 71% nor buprenorfina 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 co-somministrata con darunavir/ritonavir 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 ORMONALI		
Drospirenone etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg una volta al giorno)	Non studiata con darunavir/ritonavir.	Quando darunavir viene co-somministrato 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 con darunavir/ritonavir	Si raccomandano misure contraccettive alternative o addizionali quando si somministrano contraccettivi orali a base di estrogeni insieme a darunavir con basse dosi di ritonavir. I pazienti che utilizzano estrogeni come terapia ormonale sostitutiva 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 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/ritonavir.	L'associazione di avanafil e darunavir potenziato 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 deve essere gestito con cautela. 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 della CYP3A)	Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace di sildenafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa co-somministrato con darunavir e 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 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 e 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.

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. A causa della potenziale trasmissione dell'HIV e di potenziali reazioni avverse nei lattanti, è necessario informare le madri di non allattare al seno in nessuna circostanza se stanno assumendo darunavir.

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 co-somministrazione 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, rash, mal di testa e vomito. Le reazioni gravi più frequenti sono insufficienza renale acuta, infarto del miocardio, sindrome infiammatoria da immunoricostituzione, 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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 comuni	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raro	Aumento degli eosinofili
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoripressione, (farmaco-) ipersensibilità
<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 comuni	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 addominale, 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, 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 creatinofosfochinasi 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, nicturia, pollachiuria
Raro	Diminuzione della clearance renale della creatinina
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	Disfunzione erettile, ginecomastia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Astenia, affaticamento
Non comune	Piressia, dolore toracico, edema periferico, malessere, sensazione di caldo, irritabilità, dolore
Raro	Brividi, sensazioni anomale, xerosi

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 (creatinfosfochinasi), 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 di associazione (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 e l'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 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 era 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 (K_D $4.5 \times 10^{-12}M$). 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-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 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 censorizzato 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 Mylan 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.

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) ^b	88	81	

^a Imputato secondo l'algoritmo TLOVR (Time to Loss Of Virological Response, tempo alla perdita della risposta virologica)

^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.

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 (copies/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)			
≥ 100	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)
Con sottotipo HIV-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Altro	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
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 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 o 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.

POWER 1 e POWER 2 dati aggregati						
	Settimana 48			Settimana 96		
<i>Risultati</i>	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 al basale (x 10 ⁶ /L) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^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.

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^a, 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 Mylan 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 riguardanti il 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.

DELPHI	
Risultati alla settimana 48	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 (Time to Loss Of Virological Response, tempo alla perdita della risposta virologica).

^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).

ARIEL		
Risultati alla settimana 48	Darunavir/ritonavir	
	10 kg a < 15 kg N=5	15 kg a < 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	16	241

basale ^b		
---------------------	--	--

^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 del 30% inferiore 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 (mediana \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 (*human liver microsomes* - 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 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, riscontrati 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 i dosaggi basati sul peso corporeo sono risultati 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 due volte 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 assunto 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 compresa tra 3 a < 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+ $\geq 100 \text{ cell} \times 10^6/\text{L}$ (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 darunavir¹⁴C 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.

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 \pm 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 \pm 1.097	5.328 \pm 1.631	6.659 \pm 2.364
AUC _{24h} , ng.h/ml	39.370 \pm 9.597	45.880 \pm 17.360	56.890 \pm 26.340
C _{min} , ng/ml	1.922 \pm 825	2.661 \pm 1.269	2.851 \pm 2.216

^a n=11 per AUC_{12h}

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 ^a	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_{24h} 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_{24h} 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_{12h} 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_{12h} 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 co-somministrazione 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. E' 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 incomplete 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 pediatrici 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, 400 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

Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Sodio amido glicolato
Ipromellosa
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico, parzialmente idrolizzato
Titanio biossido (E171)
Macrogol
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Validità in uso dopo la prima apertura del flacone di HDPE: 100 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Darunavir Mylan 75 mg compresse rivestite con film

Blister di PVC/PE/PVDC-Al contenente 480 compresse e 480x1 compresse.

Blister di PVC/Al/OPA-Al saldati a freddo contenente 480 compresse e 480x1 compresse.

Confezione di flacone di HDPE con tappo a vite di PP contenente 480 compresse.

Darunavir Mylan 150 mg compresse rivestite con film

Blister di PVC/PE/PVDC-Al contenente 240 compresse e 240x1 compresse.

Blister di PVC/Al/OPA-Al saldati a freddo contenente 240 compresse e 240x1 compresse.

Confezione di flacone di HDPE con tappo a vite di PP contenente 60 e 240 compresse.

Darunavir Mylan 300 mg compresse rivestite con film

Blister di PVC/PE/PVDC-Al contenente 30, 60 e 120 compresse e 120x1 compresse.

Blister di PVC/Al/OPA-Al saldati a freddo contenente 30, 60 e 120 compresse e 120x1 compresse.

Confezione di flacone di HDPE con tappo a vite di PP contenente 30 e 120 compresse.

Darunavir Mylan 600 mg compresse rivestite con film

Blister di PVC/PE/PVDC-Al contenente 30 e 60 compresse e 60x1 compresse.

Blister di PVC/Al/OPA-Al saldati a freddo contenente 30 e 60 compresse e 60x1 compresse.

Confezione di flacone di HDPE con tappo a vite di PP contenente 30, 60, 90 compresse.

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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francia

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

Darunavir Mylan 75 mg compresse rivestite con film

EU/1/16/1140/001

EU/1/16/1140/002

EU/1/16/1140/003

EU/1/16/1140/004

EU/1/16/1140/005

Darunavir Mylan 150 mg compresse rivestite con film

EU/1/16/1140/006

EU/1/16/1140/007

EU/1/16/1140/008

EU/1/16/1140/009

EU/1/16/1140/010

EU/1/16/1140/011

Darunavir Mylan 300 mg compresse rivestite con film

EU/1/16/1140/012

EU/1/16/1140/013

EU/1/16/1140/014

EU/1/16/1140/015

EU/1/16/1140/016

EU/1/16/1140/017

EU/1/16/1140/018

EU/1/16/1140/019

EU/1/16/1140/020

EU/1/16/1140/021

Darunavir Mylan 600 mg compresse rivestite con film

EU/1/16/1140/030

EU/1/16/1140/031

EU/1/16/1140/032

EU/1/16/1140/033

EU/1/16/1140/034

EU/1/16/1140/035

EU/1/16/1140/036

EU/1/16/1140/037

EU/1/16/1140/038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 gennaio 2017

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Darunavir Mylan 400 mg compresse rivestite con film
Darunavir Mylan 800 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Darunavir Mylan 400 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita contiene 400 mg di darunavir.

Darunavir Mylan 800 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita contiene 800 mg di darunavir.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Darunavir Mylan 400 mg compresse rivestite con film
Compressa rivestita con film.
Compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, ovali, biconvesse, di circa 19,2 mm x 9,6 mm, con impresso 'M' su un lato e 'DV4' sull'altro.

Darunavir Mylan 800 mg compresse rivestite con film
Compressa rivestita con film.
Compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, ovali, biconvesse, di circa 21,2 mm x 10,6 mm, con impresso 'M' su un lato e 'DV8' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Darunavir, co-somministrato con cobicistat, è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni, peso pari o superiore a 40 kg) affetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) (vedere paragrafo 4.2).

Darunavir Mylan 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per un regime appropriato per il trattamento dei pazienti affetti da HIV-1 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 x $10^6/L$. 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 sezioni 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 il dosaggio, la forma farmaceutica o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

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

Posologia

Darunavir deve essere sempre somministrato per via orale unitamente a cobicistat o 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 cobicistat o ritonavir come appropriato. Cobicistat non è indicato per l'uso nel regime di due volte al giorno o per l'uso nella popolazione pediatrica di età inferiore a 12 anni e peso inferiore a 40 kg.

Pazienti adulti naïve alla ART

La dose raccomandata è di 800 mg una volta al giorno assunta con cobicistat 150 mg una volta al giorno o ritonavir 100 mg una volta al giorno assunta con il cibo. Darunavir Mylan 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 cobicistat 150 mg una volta al giorno o ritonavir 100 mg una volta al giorno assunti con il cibo. darunavir 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 Caratteristiche del Prodotto di Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg o 600 mg compresse.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, 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 di darunavir una volta al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno da assumere con il cibo o 800 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno da assumere con il cibo (in pazienti adolescenti di età pari o superiore a 12 anni). Darunavir Mylan 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per costituire il regime da 800 mg una volta al giorno. Non è stata stabilita la dose di cobicistat da usare con darunavir nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

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

Non è stata stabilita la dose di cobicistat da usare con darunavir nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

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 o 800 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno da assumere con il cibo (in pazienti adolescenti di età pari o superiore a 12 anni). Darunavir Mylan 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per costituire il regime da

800 mg una volta al giorno. Non è stata stabilita la dose di cobicistat da usare con darunavir nei bambini di età inferiore a 12 anni.

- In tutti gli altri pazienti precedentemente trattati con ART o se non è disponibile il test del genotipo, il dosaggio del regime terapeutico raccomandato è descritto nei Riassunti delle Caratteristiche del prodotto di Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg e 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 cobicistat o ritonavir entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve essere istruito affinché assuma immediatamente la dose saltata insieme al cibo. 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 cobicistat o 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 Mylan con cobicistat o 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 Mylan con cobicistat o ritonavir fino all'orario abitualmente previsto 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 grave compromissione epatica. Una grave compromissione epatica 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 grave (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). Cobicistat non è stato studiato nei pazienti in dialisi e pertanto non possono essere formulate raccomandazioni per l'uso di darunavir/cobicistat in questi pazienti.

Cobicistat inibisce la secrezione tubulare della creatinina e questo può condurre un modesto aumento della creatinina sierica e una riduzione modesta della *clearance* della creatinina. Quindi, l'uso della *clearance* della creatinina come stima della capacità dell'eliminazione renale può essere fuorviante. Pertanto, cobicistat come potenziatore farmacocinetico di darunavir non deve essere iniziato in pazienti con *clearance* della creatinina inferiore a 70 ml/min se viene co-somministrato qualsiasi altro medicinale che richiede un aggiustamento della dose basato sulla *clearance* della creatinina: ad es. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (come fumarato, fosfato o succinato) o adefovir dipivoxil.

Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

Popolazione pediatrica

Darunavir 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).

Darunavir con cobicistat non deve essere usato in bambini da 3 a 11 anni di età e di peso < 40 kg dal momento che la dose di cobicistat da utilizzare in questi bambini non è stata stabilita (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Le compresse di Darunavir Mylan da 400 e 800 mg non sono adatte a questa popolazione di pazienti. Sono disponibili altre formulazioni, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg, 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).

Metodo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti ad assumere Darunavir Mylan con cobicistat o 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 con 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)
- dabigatran, ticagrelor (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

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 400 mg o 800 mg deve sempre essere somministrato per via orale con cobicistat o con 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 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 con 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 regimi di base ottimizzati (*Optimised Background Regimen* - 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.

Pazienti 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/ritonavir 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 cobicistat o basse dosi di 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 usato in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir.

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 usato 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 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). Cobicistat non è stato studiato nei pazienti in dialisi e pertanto non possono essere formulate raccomandazioni per l'uso di darunavir/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 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 di 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 associata (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 e l'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/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/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.

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 Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg e 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) (vedi paragrafi 4.3 e 4.5).

Darunavir Mylan contiene sodio.

Darunavir Mylan 400 mg e 800 mg compresse rivestite con film contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente “privo di sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il profilo di interazione di darunavir può differire a causa dell'utilizzo di 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 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, antifungini azolici come il clotrimazolo).

Medicinali che influenzano l'esposizione a darunavir (cobicistat come 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 sezione 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.

La co-somministrazione di darunavir/ritonavir 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 un 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 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 seguente).

Medicinali che possono essere influenzati da darunavir potenziato con cobicistat

Le raccomandazioni per darunavir potenziato con ritonavir si applicano anche 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 su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di 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 varia a seconda che venga usato come potenziatore farmacologico ritonavir o cobicistat. Pertanto, ci possono essere differenti raccomandazioni per l'uso di darunavir con medicinali concomitanti a seconda che sia potenziato con ritonavir o con 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 Prodotto di 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 "N.D.").

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

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.

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 400 mg una volta al giorno.	didanosina AUC \downarrow 9% didanosina C_{min} ND didanosina C_{max} \downarrow 16% darunavir AUC \leftrightarrow darunavir C_{min} \leftrightarrow darunavir C_{max} \leftrightarrow	Darunavir potenziato 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 potenziato assunto con cibo.
Tenofovir disoproxil 245 mg una volta al giorno [‡]	tenofovir AUC \uparrow 22% tenofovir C_{min} \uparrow 37% tenofovir C_{max} \uparrow 24% #darunavir AUC \uparrow 21% #darunavir C_{min} \uparrow 24% #darunavir C_{max} \uparrow 16% (\uparrow 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. 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 tenofovir disoproxil.

Emtricitabina/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	La dose raccomandata di emtricitabina/tenofovir alafenamide in co-somministrazione 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'inibizione 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 co-somministrazione 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 co-somministrazione di un inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).
Saquinavir 1.000 mg due volte al giorno.	#darunavir AUC ↓ 26% #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.	Non è raccomandato associare saquinavir con darunavir co-somministrato 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 co-somministrazione di un inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) –con co-somministrazione di basse dosi di ritonavir[‡]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 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% [‡]	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).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg due volte al giorno.	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	
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 potenziato.
ANTAGONISTA DELL'ADRENORECETTORE α1		
Alfuzosina	Sulla base di considerazioni teoriche ci si aspetta che darunavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfuzosina. (Inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di darunavir con 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 potenziato.	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.
ANTIANGINA/ANTIARITMICI		
Disopiramide Flecainide Lidocaina (sistemica) Mexiletina Propafenone	Non studiato. Ci si aspetta che darunavir potenziato 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 potenziato.
Amiodarone Bepidil Dronedarone Ivabradina Chinidina Ranolazina		La co-somministrazione di amiodarone, bepidil, dronedarone, ivabradina, chinidina o ranolazina e darunavir potenziato 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 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 Edoxaban Rivaroxaban	Non studiato. La co-somministrazione di darunavir potenziato con questi anticoagulanti può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante, che può portare ad un aumento del rischio di sanguinamento (inibizione di CYP3A e/o P-gp).	L'usodi darunavir potenziato e questi anticoagulanti non è raccomandato.
Dabigatran Ticagrelor Clopidogrel	Non studiato. La co-somministrazione con Darunavir potenziato può portare ad un aumento sostanziale dell'esposizione a dabigatran o ticagrelor. Non studiato. Ci si aspetta che la co-somministrazione di clopidogrel e Darunavir potenziato riduca la concentrazione plasmatica del metabolita attivo di clopidogrel, che può ridurre l'attività antiplastrinica di clopidogrel	La co-somministrazione di Darunavir potenziato con dabigatran o ticagrelor è controindicata (vedere paragrafo 4.3). 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 studiata. Le concentrazioni di warfarina possono essere modificate quando co-somministrata con darunavir potenziato.	L'indice di normalizzazione internazionale (INR) deve essere monitorato quando warfarin è associato con darunavir potenziato.
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. 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 co-somministrazione 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 studiata. La co-somministrazione 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} ↔ In contrasto a questi dati con darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi (inibizione CYP2D6 e/o CYP3A). L'uso concomitante di darunavir potenziato e questi antidepressivi può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'antidepressivo. (inibizione CYP2D6 e/o CYP3A)	Se gli antidepressivi sono co-somministrati con darunavir potenziato, 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 potenziato devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo. Il monitoraggio clinico è raccomandato quando darunavir potenziato viene co-somministrato a questi antidepressivi e può essere necessario un aggiustamento della dose dell'antidepressivo.
ANTIDIABETICI		
Metformina	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)	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).

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) Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire quando co-somministrato con darunavir co-somministrato con cobicistat. (inibizione degli enzimi CYP450)	Voriconazolo non deve essere co-somministrato con darunavir potenziato a meno che una valutazione del rapporto rischio/beneficio non giustifichi l'uso di voriconazolo.
Fluconazolo Isavuconazolo Itraconazolo Posaconazolo	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)	È necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se è necessaria la co-somministrazione, la dose giornaliera di itraconazolo non deve superare 200 mg.
Cotrimazolo	Non studiata. L'uso sistemico concomitante di clotrimazolo e darunavir potenziato può aumentare la concentrazione plasmatica di darunavir e/o clotrimazolo. Darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (farmacocinetica basata su una popolazione modello)	
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).
Rifabulina 150 mg a giorni alterni.	<p>rifabulina AUC** ↑ 55%</p> <p>rifabulina C_{min}** ↑ ND</p> <p>rifabulina 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 rifabulina (molecola progenitrice + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolite)</p> <p>Lo studio di interazione ha evidenziato un'esposizione sistemica giornaliera per rifabulina 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-<i>O</i>-deacetyl rifabulina. Inoltre, la AUC della somma dei metaboliti attivi della rifabulina (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.</p> <p>(Rifabulina 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 rifabulina (150 mg a giorni alterni).</p>	<p>Si raccomanda una riduzione della dose di rifabulina del 75% della dose abituale di 300 mg/die (ad es. rifabulina 150 mg (a giorni alterni) ed un più frequente monitoraggio degli eventi avversi correlati alla rifabulina, nei pazienti che ricevono l'associazione con darunavir co-somministrato con ritonavir.</p> <p>In caso di problemi di sicurezza, deve essere considerato un ulteriore aumento dell'intervallo di somministrazione di rifabulina e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici di rifabulina. Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali su un appropriato trattamento della tubercolosi nei pazienti affetti da HIV.</p> <p>In base al profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir, questo aumento dell'esposizione a darunavir in presenza di rifabulina non comporta un aggiustamento di dose di darunavir/ritonavir.</p> <p>Sulla base del modello farmacocinetico, questa riduzione del dosaggio del 75% è applicabile anche se i pazienti ricevono rifabulina a dosi diverse da 300 mg/die.</p> <p>La co-somministrazione di rifabulina e darunavir co-somministrato con cobicistat non è raccomandata.</p>

ANTINEOPLASTICI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina Everolimus Irinotecano	Non studiata. Ci si aspetta che darunavir potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antineoplastici. (Inibizione di CYP3A)	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.
ANTIPSICOTICI/NEUROLETTICI		
Quetiapina	Non studiata. Ci si aspetta che darunavir potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici (inibizione di CYP3A).	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).
Perfenazina Risperidone Tioridazina Lurasidone Pimozide Sertindolo	Non studiata. Ci si aspetta che darunavir potenziato 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 potenziato. La co-somministrazione 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 potenziato è co-somministrato con questi beta-bloccanti. Si deve considerare una riduzione della dose dei beta-bloccanti.
BLOCCANTI DEL CANALE DEL CALCIO		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Non studiata. Ci si aspetta 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 degli eventi avversi quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza a darunavir potenziato.

CORTICOSTEROIDI		
Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (compresi betametasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)	<p>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 adrenale 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.</p> <p>Altri corticosteroidi: interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare quando co-somministrati con darunavir con basse dosi di ritonavir, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	<p>L'uso concomitante di darunavir con basse dosi di ritonavir e corticosteroidi che vengono metabolizzati da CYP3A (ad es., fluticasone propionato o altri corticosteroidi per via nasale o inalatoria) può aumentare il rischio di sviluppo di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica. La co-somministrazione con 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 beclometasone per via nasale o inalatoria, in particolare per l'utilizzo a lungo termine.</p>
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 RECEPTORI ENDOTELIALI		
Bosentan	<p>Non studiata. L'uso concomitante di bosentan e darunavir potenziato 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> <p>La co-somministrazione di darunavir co-somministrato con cobicistat e bosentan non è raccomandata.</p>
ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)		
<i>Inibitori della proteasi NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir con ritonavir a basse dosi può aumentare l'esposizione e grazoprevir. (Inibizione di CYP3A e OATP1B).	La co-somministrazione di darunavir con basse dosi di ritonavir e elbasvir/grazoprevir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Sulla base di considerazioni teoriche Darunavir potenziato può aumentare l'esposizione a glecaprevir e pibrentasvir. (inibizione di P-gp, BCRP and/or OATP1B1/3)	Non è raccomandata la co-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 rabdomiolisi. È controindicato l'uso concomitante di darunavir potenziato 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 a darunavir/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 H ₂ 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 del CYP3A)	È necessario il monitoraggio terapeutico quando vengono co-somministrati agenti immunosoppressori. 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/cobicistat può, invece, aumentare le concentrazioni plasmatiche di metadone (vedere RCP cobicistat).	Non è necessario un aggiustamento della dose quando si inizia la co-somministrazione con darunavir potenziato. Può essere comunque necessario l'aggiustamento 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% nor buprenorfina AUC ↑ 46% nor buprenorfina C _{min} ↑ 71% nor buprenorfina 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 co-somministrata con darunavir potenziato ma è raccomandato un attento monitoraggio clinico per sintomi di tossicità agli oppiacei.
Fentanil Ossicodone Tramadolo	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		
<p>Drospirenone Etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg una volta al giorno)</p> <p>Etinilestradiolo Noretindrone 35 µg/1 mg una volta al giorno.</p>	<p>drospirenone AUC ↑ 58%^ε drospirenone C_{min} ND^ε drospirenone C_{max} ↑ 15%^ε 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>Quando darunavir viene co-somministrato con un prodotto contenente drospirenone, si 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. 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 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/ritonavir.</p>	<p>L'associazione di avanafil e darunavir potenziato è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>L'uso concomitante di altri inibitori della PDE-5, per il trattamento della disfunzione erettile, con darunavir potenziato deve essere gestito con cautela. 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 del CYP3A)</p>	<p>Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace di sildenafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa co-somministrato con darunavir potenziato. Esiste un aumento potenziale degli eventi avversi associati a sildenafil (inclusi disturbi visivi, ipertensione, erezione prolungata e sincope).</p> <p>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		
Omeprazolo 20 mg una volta al giorno.	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir potenziato può essere co-somministrato con gli inibitori della pompa protonica senza aggiustamenti della dose.
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. Se midazolam parenterale è co-somministrato con darunavir potenziato, 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.	Si raccomanda il monitoraggio clinico se darunavir potenziato è co-somministrato con questi sedativi/ipnotici, e si deve considerare una riduzione della dose dei sedativi/ipnotici. Se darunavir potenziato 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. La co-somministrazione di midazolam orale o triazolam e darunavir potenziato è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Midazolam (orale) Triazolam		
TRATTAMENTO PER L'EIAACULAZIONE PRECOCE		
Dapoxetina	Non studiata.	La co-somministrazione di dapoxetina con Darunavir potenziato con dapoxetina 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 fosamprenavir e tipranavir) non sono state stabilite in pazienti affetti da HIV. La doppia terapia con gli inibitori della 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).

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).

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. A causa della potenziale trasmissione dell'HIV e di potenziali reazioni avverse nei lattanti, è necessario informare le madri di non allattare al seno in nessuna circostanza se stanno assumendo darunavir.

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 co-somministrazione con cobicistat o 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, rash, mal di testa e vomito. Le reazioni gravi più frequenti sono insufficienza renale acuta, infarto del miocardio, sindrome infiammatoria da immunoricostituzione, 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%), e rash (16%). Le reazioni avverse gravi sono state diabete mellito, (farmaco-) ipersensibilità, sindrome infiammatoria da immunoriconstituzione, rash e vomito.

Per le informazioni su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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 comuni	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raro	aumento degli eosinofili
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoriconstituzione, (farmaco-) ipersensibilità
<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	Ipertensione, 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 addominale, 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, 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, nicturia, pollachiuria
Raro	Diminuzione della clearance renale della creatinina
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	Disfunzione erettile, ginecomastia

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Astenia, affaticamento
Non comune	Piressia, dolore toracico, edema periferico, malessere, sensazione di caldo, irritabilità, dolore
Raro	Brividi, sensazioni anomale, xerosi

Reazioni avverse osservate con darunavir/cobicistat nei pazienti adulti

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Categoria di frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Comune	(farmaco-) ipersensibilità
Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione
<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	Aumento degli enzimi epatici
Non comune	Epatite*, epatite citolitica*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Molto comune	Rash (comprendente maculare, maculo-papulare, papulare, eritematoso, rash con prurito, rash generalizzato 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 dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	Ginecomastia*

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Affaticamento
Non comune	Astenia
<i>Esami diagnostici</i>	
Comune	Aumento della creatinina ematica

* 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.

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 (creatinfosfochinasi), 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 e l'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.

La valutazione della sicurezza di darunavir con cobicistat in pazienti pediatrici è stata effettuata in adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, di peso pari o superiore a 40 kg nello studio clinico GS-US-216-0128 (soggetti precedentemente trattati, virologicamente soppressi, N=7). Le analisi di sicurezza di questo studio su soggetti adolescenti non hanno identificato nuovi problemi di sicurezza rispetto al profilo di sicurezza noto di darunavir e cobicistat in soggetti adulti.

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 coinfezati da epatite B o C. I pazienti coinfezati 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 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 (K_D 4,5 x 10⁻¹²M). 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ che variano da < 0,1 a 4,3 nM.

Questi valori di EC₅₀ 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*.

	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 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 censorizzato 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

Bassi tassi di sviluppo di virus HIV-1 resistenti sono stati osservati in pazienti naïve alla ART trattati per la prima volta con darunavir/cobicistat una volta al giorno in combinazione con altre ART, e in pazienti precedentemente trattati con ART senza RAM a darunavir che ricevevano darunavir/cobicistat in combinazione con altre ART. La tabella che segue mostra lo sviluppo di mutazioni della proteasi HIV-1 e resistenza ai PI di HIV in caso di fallimento virologico all'endpoint nello studio GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Settimana 48	
	Pazienti naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno N = 295	Paz. Precedentemente trattati darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno N = 18
Numero di soggetti con fallimento virologico ^a dati genotipici con sviluppo di mutazioni ^b all'endpoint, n/N		
Mutazioni primarie (maggiori) ai PI	0/8	1/7
PI RAM	2/8	1/7
Numero di soggetti con fallimento virologico ^a e dati fenotipici che mostrano resistenza ai PI all'endpoint ^c , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

- ^a Fallimenti virologici erano definiti come: mai soppresso: riduzione confermata di HIV-1 RNA < 1 log₁₀ dal basale e ≥ 50 copie/ml alla settimana-8; *rebound*: HIV-1 RNA < 50 copie/ml seguito da HIV-1 RNA confermato a ≥ 400 copie/ml o aumento > 1 log₁₀ HIV-1 RNA dal nadir confermato; interruzione con HIV-1 RNA ≥ 400 copie/ml all'ultima visita
- ^b Liste IAS-USA
- ^c Nello studio GS-US216-130 il fenotipo al basale non era disponibile

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'attività di cobicistat come potenziatore farmacocinetico di darunavir è stata valutata in uno studio di Fase I in soggetti sani ai quali è stato somministrato darunavir 800 mg potenziato o con cobicistat 150 mg o con ritonavir 100 mg una volta al giorno. I parametri farmacocinetici allo stato stazionario di darunavir erano paragonabili quando potenziato con cobicistat verso ritonavir. Per informazioni su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

Pazienti adulti

Efficacia di darunavir 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 150 mg di cobicistat una volta al giorno in pazienti naïve alla ART e pazienti precedentemente trattati con ART

GS-US-216-130 è uno studio di Fase III, in aperto, a singolo braccio che ha valutato la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di darunavir con cobicistat in 313 pazienti adulti con infezione da HIV-1 (295 naïve e 18 precedentemente trattati). Questi pazienti hanno ricevuto darunavir 800 mg una volta al giorno in combinazione con cobicistat 150 mg una volta al giorno con un regime di base scelto dallo sperimentatore e formato da 2 NRTI attivi.

Erano eleggibili per questo studio pazienti con infezione da HIV-1 che non presentavano RAM per darunavir al test di resistenza genotipica allo screening, e avevano HIV-1 RNA ≥ 1.000 copie/ml. La tabella sottostante riporta i dati di efficacia delle analisi a 48 settimane dello studio GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Outcome alla Settimana 48</i>	Pazienti naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 295	Pazienti precedentemente trattati darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 18	Tutti i pazienti darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 copie/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Variazione media di HIV-1 RNA log dal basale (log ₁₀ copie/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Variazione media della conta di cellule CD4+ dal basale ^b	+174	+102	+170

^a Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

^b Imputazioni Last Observation Carried Forward

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 consistente di tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno ed 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

Risultati	ARTEMIS					
	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% IC)	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% IC)
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 CD4+ rispetto al basale (x 10 ⁶ /L) ^e	137	141		171	188	

^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.

ODIN			
<i>Risultati</i>	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)			
≥ 100	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)
Con sottotipo HIV-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Altro	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
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 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.

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.

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 $\geq 1.0 \log_{10}$	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.

Lo studio in aperto, di fase II/III GS-US-216-0128 ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di darunavir 800 mg e cobicistat 150 mg (somministrati come compresse separate) e almeno 2 NRTI in 7 adolescenti con infezione da HIV-1 precedentemente trattati, virologicamente soppressi, di peso corporeo pari o superiore a 40 kg. I pazienti erano in terapia con un regime antiretrovirale stabile (da almeno 3 mesi), costituito da darunavir co-somministrato con ritonavir, associato a 2 NRTI. I pazienti sono passati da ritonavir a cobicistat 150 mg una volta al giorno e hanno proseguito l'assunzione di darunavir (N=7) e 2 NRTI.

Outcome virologico alla settimana 48 in adolescenti precedentemente trattati con ART, virologicamente soppressi	
GS-US-216-0128	
Risultati alla settimana 48	Darunavir/cobicistat + almeno 2 NRTI (N=7)
HIV-1 RNA < 50 copie/mL secondo l'approccio Snapshot FDA	85,7% (6)
Mediana della variazione nella percentuale di cellule CD4+ rispetto al basale ^a	-6,1%
Mediana della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale ^a	-342 cellule/mm ³

^a Nessuna imputazione (dati osservati).

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 Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg o 600 mg.

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 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 (mediana \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 (*human liver microsomes* - 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 che era 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, riscontrati 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 paragonabile 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 i dosaggi basati sul peso corporeo sono risultati 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 due volte 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+ $\geq 100 \text{ cell} \times 10^6/\text{L}$ (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+ $\geq 100 \text{ cell} \times 10^6/\text{L}$ (vedere paragrafo 4.2).

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

La farmacocinetica di darunavir 800 mg co-somministrato con cobicistat 150 mg in pazienti pediatrici è stata studiata in 7 adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, di peso pari o superiore a 40 kg nell'ambito dello studio GS-US-216-0128. La media geometrica dell'esposizione dell'adolescente (AUC_{0-24h}) era simile per darunavir e maggiore del 19% per cobicistat rispetto alle esposizioni ottenute negli adulti trattati con darunavir 800 mg co-somministrato con cobicistat 150 mg nello studio GS-US-216-0130. La differenza osservata per cobicistat non è stata ritenuta clinicamente rilevante.

	Adulti nello studio GS-US-216-0130, settimana 24 (Riferimento)^a Media (%CV) GLSM	Adolescenti nello studio GS-US-216-0128, giorno 10 (Test)^b Media (%CV) GLSM	GLSM Ratio (90% IC) (Test/Riferimento)
N	60 ^c	7	
Parametro PK di DRV			
AUC _{tau} (h.ng/mL) ^d	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (ng/mL)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/mL) ^d	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Parametro PK di COBI			
AUC _{tau} (h.ng/mL) ^d	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/mL)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/mL) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Dati della PK intensiva alla settimana 24 ottenuti da soggetti che hanno ricevuto DRV 800 mg + COBI 150 mg

^b Dati della PK intensiva al giorno 10 ottenuti da soggetti che hanno ricevuto DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 per AUC_{tau} e C_{tau}.

^d La concentrazione alla pre-dose (0 ore) è stata usata come surrogato della concentrazione a 24 ore ai fini della stima di AUC_{tau} e C_{tau} nello studio GS-US-216-0128.

^e N=57 e N=5 per GLSM di C_{tau} rispettivamente nello studio GS-US-216-0130 e nello studio GS-US-216-0128.

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 darunavir¹⁴C 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.

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}

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 _{24h} , 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).

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 ± DS)	Secondo trimestre di gravidanza (n=7)	Terzo trimestre di gravidanza (n=6)	Postpartum (6-12 settimane) (n=6)
C _{max} , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC _{24h} , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47,991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
C _{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 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, 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 co-somministrazione 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 pediatrici 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, 400 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

Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Sodio amido glicolato
Ipromellosa
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico, parzialmente idrolizzato
Titanio biossido (E171)
Macrogol
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Darunavir Mylan 400 mg compresse rivestite con film

3 anni

Validità in uso dopo la prima apertura del flacone di HDPE: 100 giorni.

Darunavir Mylan 800 mg compresse rivestite con film

3 anni

Validità in uso dopo la prima apertura del flacone di HDPE: 90 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Darunavir Mylan 400 mg compresse rivestite con film

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

Darunavir Mylan 800 mg compresse rivestite con film

Blister di PVC/PE/PVDC-Al

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Blister di PVC/Al/OPA-Al saldati a freddo

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

Flacone di HDPE

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Darunavir Mylan 400 mg compresse rivestite con film

Blister di PVC/PE/PVDC-Al contenente 30 e 60 compresse e 60x1 compresse.

Blister di PVC/Al/OPA-Al saldati a freddo contenente 30 e 60 compresse e 60x1 compresse.

Confezione di flacone di HDPE con tappo a vite di PP contenenti 60 e 100 compresse.

Darunavir Mylan 800 mg compresse rivestite con film

Blister di PVC/PE/PVDC-Al contenente 30 compresse e 30x1 compresse.

Blister di PVC/Al/OPA-Al saldati a freddo contenente 30 compresse e 30x1 compresse.

Confezione di flacone di HDPE con tappo a vite di PP contenenti 30, 60 e 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francia

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

Darunavir Mylan 400 mg compresse rivestite con film

EU/1/16/1140/022

EU/1/16/1140/023

EU/1/16/1140/024

EU/1/16/1140/025

EU/1/16/1140/026

EU/1/16/1140/027

EU/1/16/1140/028

EU/1/16/1140/029

Darunavir Mylan 800 mg compresse rivestite con film

EU/1/16/1140/039

EU/1/16/1140/040

EU/1/16/1140/041

EU/1/16/1140/042

EU/1/16/1140/043

EU/1/16/1140/044

EU/1/16/1140/045

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 gennaio 2017

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Ungheria

McDermott Laboratories Limited ragione sociale Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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 DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti 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 quater, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei 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 (MAH) deve effettuare le attività e le azioni 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 approvato 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).