

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Darunavir Farnoz 600 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Darunavir Farnoz 600 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de darunavir

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Darunavir Farnoz 600 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película, de cor amarela, de forma oval, biconvexos, gravados num lado com “V” e no outro lado com “5”.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Darunavir Farnoz coadministrado com uma dose baixa de ritonavir é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento de doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) (ver secção 4.2).

Darunavir Farnoz 600 mg comprimidos pode ser usado para obter regimes de dose adequados (ver secção 4.2):

- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos previamente submetidos a terapêutica antirretroviral (TAR), incluindo aqueles com experiência terapêutica extensa.
- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes pediátricos a partir dos 3 anos de idade e com pelo menos 15 kg de peso corporal.

Quando se opta por iniciar o tratamento com Darunavir Farnoz, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, deve prestar-se particular atenção à história terapêutica de cada doente e aos padrões de mutações associadas aos diferentes fármacos. Os testes genotípicos ou fenotípicos (quando disponíveis) e a história terapêutica devem orientar a utilização de Darunavir Farnoz (ver secções 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um prestador de cuidados de saúde com experiência no tratamento da infeção pelo VIH. Após o início da terapêutica com Darunavir Farnoz, os doentes devem ser aconselhados a não alterar a dose, a forma de apresentação ou descontinuar o tratamento, sem indicação do seu prestador de cuidados de saúde.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

### Posologia

Darunavir Farmoz deve ser sempre administrado oralmente com uma dose baixa de ritonavir, como potenciador farmacocinético, e em associação com outros medicamentos antirretrovirais. Dever-se-á, conseqüentemente, consultar o Resumo das Características do Medicamento de ritonavir antes de instituir uma terapêutica com Darunavir Farmoz.

Outras formas farmacêuticas / dosagens podem ser mais apropriadas para a administração na população pediátrica ou para doentes incapazes de deglutir os comprimidos de Darunavir.

Doentes adultos previamente submetidos a TAR

A dose recomendada de Darunavir Farmoz é de 600 mg, duas vezes por dia, administrada com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, com alimentos. Darunavir Farmoz 600 mg comprimidos revestidos por película pode ser utilizado para obter regimes de dose de 600mg, duas vezes por dia.

Doentes adultos sem TAR prévia

Para recomendação de doses em doentes sem TAR prévia consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir 400 mg e 800 mg, comprimidos revestidos por película.

Doentes pediátricos sem TAR prévia (idades dos 3 aos 17 anos e com pelo menos 15 quilogramas de peso corporal)

A dose recomendada de Darunavir Farmoz e ritonavir em doentes pediátricos, em função do peso corporal, é fornecida na tabela abaixo.

<b>Dose recomendada de Darunavir comprimidos revestidos por película e ritonavir para o tratamento de doentes pediátricos (dos 3 aos 17 anos) sem TAR prévia<sup>a</sup></b>	
<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Dose</b>
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg de darunavir/100 mg de ritonavir, uma vez por dia
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg de darunavir/100 mg de ritonavir, uma vez por dia
≥ 40 kg	800 mg de darunavir/100 mg, de ritonavir uma vez por dia

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 mg/ml

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR (idades dos 3 aos 17 anos e pelo menos 15 quilogramas de peso corporal)

Darunavir Farmoz, duas vezes por dia, administrado com ritonavir e com alimentos é usualmente recomendado.

Um regime de dose diária de Darunavir Farmoz com ritonavir, tomado com alimentos, pode ser utilizado em doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais, mas sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV MARS)\* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x 10<sup>6</sup>/l.

\* DVR-MARS: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A dose recomendada de Darunavir Farmoz e ritonavir em doentes pediátricos, em função do peso corporal, é fornecida na tabela abaixo. A dose recomendada de darunavir com uma dose baixa de ritonavir não deve ser superior à dose recomendada no adulto (600 /100 mg, duas vezes por dia ou 800/100 mg, uma vez por dia).

<b>Dose recomendada para o tratamento em doentes pediátricos submetidos previamente a TAR (3 a 17 anos) com Darunavir comprimidos revestidos por película e ritonavir<sup>a</sup></b>	
	<b>Dose (duas vezes</b>

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Peso corporal (kg)	Dose (uma vez por dia com alimentos)	por dia com alimentos)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg de darunair/100 mg de ritonavir, uma vez por dia	375 mg de darunavir/50 mg de ritonavir, duas vezes por dia
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg de darunair/100 mg de ritonavir, uma vez por dia	450 mg de darunavir/60 mg de ritonavir, duas vezes por dia
≥ 40 kg	800 mg de darunavir /100 mg, de ritonavir uma vez por dia	600 mg de darunavir/100 mg, de ritonavir duas vezes por dia

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 mg/ml

Nos doentes pediátricos com experiência prévia de TAR, é recomendada a realização de um teste genotípico. No entanto, quando a realização do teste genotípico do VIH não é possível, é recomendado um regime posológico de Darunavir Farmoz /ritonavir, uma vez por dia, para os doentes pediátricos sem experiência com inibidores da protease do VIH, e é recomendado um regime posológico de duas vezes por dia, para os doentes pediátricos com experiência prévia com inibidores da protease do VIH.

Aconselhamento relativo à omissão de doses

No caso de uma dose de Darunavir Farmoz e/ou ritonavir ser omitida durante 6 horas após a hora em que habitualmente é tomada, deve recomendar-se ao doente que tome a dose prescrita de Darunavir Farmoz e ritonavir, com alimentos, assim que for possível. Caso se verifique que o doente não tomou a dose habitual após 6 horas sobre a hora recomendada da toma, o doente não deve tomar a dose omissa, e deve prosseguir com o esquema posológico inicial.

Esta recomendação baseia-se na semivida de 15 horas de darunavir na presença de ritonavir e no intervalo de administração recomendado de aproximadamente 12 horas.

#### Populações especiais

Idosos

A informação disponível nesta população é limitada e, portanto, Darunavir Farmoz deve ser utilizado com precaução neste grupo etário (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

O darunavir é metabolizado pelo sistema hepático. Não é necessário efetuar ajuste na posologia em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), no entanto Darunavir Farmoz deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não existem dados de farmacocinética disponíveis em doentes com compromisso hepático grave. O compromisso hepático grave pode provocar um aumento da exposição ao darunavir e um agravamento do seu perfil de segurança. Assim, Darunavir Farmoz não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário efetuar ajustes posológicos em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Darunavir Farmoz/ ritonavir não deve ser utilizado em doentes pediátricos com peso corporal inferior a 15 kg, dado que a dose para esta população não foi estabelecida num número suficiente de doentes (ver secção 5.1).

Darunavir Farmoz/ ritonavir não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança (ver secções 4.4. e 5.3).

O regime posológico baseado no peso para Darunavir Farmoz e ritonavir é apresentado nas tabelas acima.

#### Gravidez e pós-parto

Não é necessário ajuste de dose de darunavir/ritonavir durante a gravidez e pós-parto. Darunavir Farmoz /ritonavir deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial (ver secções 4.4, 4.6 e 5.2).

#### Modo de administração

Os doentes devem ser instruídos a tomar Darunavir Farmoz com uma dose baixa de ritonavir até 30 minutos após terem terminado a refeição. O tipo de alimentos não afeta a exposição a darunavir (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

A administração concomitante da associação terapêutica rifampicina e Darunavir Farmoz com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.5).

A coadministração com o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.5).

A coadministração com produtos à base de plantas, contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.5).

A coadministração de Darunavir Farmoz com uma dose baixa de ritonavir, com substâncias ativas cuja depuração está altamente dependente do CYP3A e para as quais as elevadas concentrações plasmáticas estão associadas a acontecimentos graves e/ ou potencialmente fatais. Estas substâncias ativas incluem por exemplo:

- alfuzosina
- amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- colquicina, quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal (ver secção 4.5)
- alcaloides da ergotamina (nomeadamente, di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprida
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindol (ver secção 4.5)
- triazolam, midazolam administrado por via oral (para midazolam administrado por via parentérica, ver precaução na secção 4.5)
- sildenafil - quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil

- sinvastatina, lovastatina e lomitapida (ver secção 4.5)
- dabigatrano, ticagrelor (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Aconselha-se a avaliação regular da resposta virológica. No caso de falta ou perda da resposta virológica, devem ser realizados testes de resistência.

Darunavir Farmoz deve ser sempre administrado por via oral com uma dose baixa de ritonavir, como potenciador da farmacocinética e em combinação com outros medicamentos antirretrovirais (ver secção 5.2). Antes de iniciar a terapêutica com Darunavir Farmoz, deve consultar o Resumo das Características do Medicamento de ritonavir.

O aumento da dose de ritonavir em relação ao que é recomendado na secção 4.2, não afetou significativamente as concentrações de darunavir. Não é recomendado alterar a dose de ritonavir.

Darunavir liga-se predominantemente à  $\alpha_1$  glicoproteína ácida. Esta ligação à proteína é dependente da concentração e indicativa da saturação da ligação. Portanto, o deslocamento da proteína de medicamentos altamente ligados à  $\alpha_1$  glicoproteína ácida não pode ser excluído (ver secção 4.5).

##### Doentes previamente tratados com TAR – dose única diária

Darunavir/ritonavir utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, utilizado em doentes previamente tratados com TAR não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN VIH-1  $\geq 100.000$  cópias/ml ou número de células CD4+  $< 100$  células  $\times 10^6/l$  (ver secção 4.2). Associações com regimes de base otimizados (OBRs) diferentes de  $\geq 2$  NRTIs não foram estudadas nesta população. Os dados disponíveis para doentes com VIH-1 de outros subtipos que não o B são limitados (ver secção 5.1).

##### População pediátrica

Não é recomendada a utilização de Darunavir Farmoz em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade ou com menos de 15 kg de peso corporal (ver secções 4.2 e 5.3).

##### Gravidez

Darunavir Farmoz /ritonavir deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial. Aconselha-se precaução em mulheres grávidas com tratamento concomitante que possa diminuir ainda mais a exposição a darunavir (ver secção 4.5 e 5.2).

##### Idosos

Dada a informação limitada disponível sobre a utilização de Darunavir Farmoz em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, recomenda-se precaução na administração de Darunavir Farmoz em doentes idosos, considerando a maior frequência de casos de redução da função hepática e de doenças e outras terapêuticas concomitantes (ver secções 4.2 e 5.2).

##### Reações cutâneas graves

Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3,063), têm sido relatadas reações cutâneas graves, que podem ser acompanhadas de febre e/ou elevação das transaminases, em 0,4% dos doentes. Têm sido notificados casos raros ( $< 0,1\%$ ) de DRESS (Erupção Cutânea com

Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos) e de síndrome de Steven-Johnson e, durante a experiência pós-comercialização, casos de necrose epidérmica tóxica e pustulose exantematosa aguda generalizada. Darunavir Farmoz /ritonavir deve ser imediatamente descontinuado se se desenvolverem sinais ou sintomas de reações cutâneas graves. Estes podem incluir mas não estão limitados a erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou das articulações, vesículas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e/ou eosinofilia.

Em doentes já previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea ocorreu mais frequentemente em doentes tratados com regimes contendo darunavir/ritonavir + raltegravir comparativamente aos doentes que foram tratados com darunavir/ritonavir sem raltegravir ou com raltegravir sem darunavir (ver secção 4.8).

O darunavir contém um grupo sulfonamida. Darunavir Farmoz deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia à sulfonamida.

#### Hepatotoxicidade

Têm sido relatados casos de hepatite induzida por fármacos (p. ex. hepatite aguda, hepatite citolítica) com darunavir. Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3,063), foram notificados casos de hepatite em 0,5% dos doentes a receber terapêutica antirretroviral combinada com darunavir/ritonavir. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica B ou C ativa, têm um risco aumentado para alterações da função hepática, incluindo reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, por favor, consulte a informação do produto relevante para estes medicamentos.

Devem ser realizadas análises laboratoriais apropriadas antes do início da terapêutica com Darunavir Farmoz utilizado em combinação com uma baixa dose de ritonavir (darunavir/ritonavir) e os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento. Deve ser considerada a monitorização do aumento de AST/ALT nos doentes com hepatite crónica subjacente, cirrose, ou em doentes que apresentem valores elevados das transaminases antes do tratamento, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com Darunavir Farmoz utilizado em combinação com uma baixa dose de ritonavir.

Se houver evidência de aparecimento ou agravamento de disfunção hepática (incluindo elevação clinicamente significativa das enzimas hepáticas e/ou sintomas, tais como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, sensibilidade do fígado, hepatomegalia) em doentes a tomar Darunavir Farmoz utilizado em combinação com uma baixa dose de ritonavir, a interrupção ou suspensão do tratamento deve ser imediatamente considerada.

#### Doentes com condições clínicas coexistentes

##### Compromisso hepático

A segurança e eficácia de darunavir não foram estabelecidas em doentes com alterações hepáticas graves, pelo que Darunavir Farmoz está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave. Devido a um aumento das concentrações plasmáticas de darunavir não ligado, Darunavir Farmoz deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

##### Compromisso renal

Não são necessárias precauções especiais nem ajustes de dose de darunavir/ritonavir, em doentes com compromisso renal. Uma vez que o darunavir e o ritonavir apresentam uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, é improvável que sejam significativamente eliminados por hemodiálise ou por diálise peritoneal. Portanto, não são necessárias, nestes doentes, precauções especiais nem ajustes de dose (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Doentes hemofílicos

Tem sido referido aumento dos casos de hemorragia, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em doentes com hemofilia tipo A e B tratados com Inibidores da Protease (IPs). Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com IPs foi mantido ou reinstituído quando houve suspensão da terapêutica. Tem sido sugerida a existência de uma relação causal, mas o mecanismo de ação não se encontra esclarecido. Os doentes hemofílicos deverão, portanto, estar informados sobre a possibilidade de se verificar aumento dos casos de hemorragia.

#### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

#### Osteonecrose

Embora a etiologia seja considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave, índice de massa corporal elevado), foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença avançada pelo VIH e/ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Os doentes devem ser aconselhados a procurar conselho médico se tiverem dores nas articulações, rigidez nas articulações ou dificuldade nos movimentos.

#### Síndrome inflamatória de reconstituição imune

Em doentes com infeção pelo VIH com imunodepressão grave aquando do início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas em fase assintomática ou residual provocando situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações têm sido observadas nas primeiras semanas ou meses após a instituição da terapêutica antirretroviral combinada. São exemplos relevantes a retinite a citomegalovírus, as infeções sistémicas ou localizadas a micobactérias e a pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conhecido como *Pneumocystis carinii*). Deve proceder-se à avaliação de quaisquer sintomas inflamatórios e à instituição de terapêutica, quando necessário. Adicionalmente, foi observada a reativação de herpes simplex e herpes zoster, em ensaios clínicos com darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.8).

#### Interações medicamentosas

Vários estudos de interação foram realizados com darunavir em doses inferiores às recomendadas. Os efeitos da coadministração de medicamentos podem estar subestimados e a monitorização clínica da segurança pode estar indicada. Consultar a secção 4.5, para informação completa sobre interações com outros medicamentos.

A associação de efavirenz com darunavir potenciado, uma vez por dia, pode resultar numa  $C_{min}$  subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com darunavir, deve ser usado um regime de darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.5).

Interações medicamentosas fatais ou potencialmente fatais têm sido notificadas em doentes tratados com colquicina e fortes inibidores do CYP3A e da glicoproteína-P (gp-P; ver secções 4.3 e 4.5).

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

##### **Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com ritonavir**

O darunavir e o ritonavir são inibidores do CYP3A, do CYP2D6 e da gp-P. A coadministração de darunavir/ritonavir com fármacos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A e/ou CYP2D6 ou transportados pela gp-P poderá induzir o aumento da exposição sistémica aos referidos fármacos, o que poderá potenciar ou prolongar os respetivos efeitos terapêuticos e reações adversas.

Darunavir Farmoz, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser associado com medicamentos cuja depuração seja altamente dependente do CYP3A e para os quais a elevação das concentrações plasmáticas está associada a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais (margem terapêutica estreita) (ver secção 4.3).

O efeito global no aumento da farmacocinética pelo ritonavir foi de aproximadamente 14 vezes na exposição sistémica de darunavir quando foi administrada, por via oral, uma dose única de 600 mg de darunavir em associação com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia. Portanto, Darunavir Farmoz só pode ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir como potenciador farmacocinético (ver secções 4.4 e 5.2).

Um estudo clínico que utilizou uma grande quantidade de medicamentos metabolizados pelos citocromos CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 demonstrou um aumento na atividade dos CYP2C9 e CYP2C19 e inibição da atividade do CYP2D6 na presença de darunavir/ritonavir, o que pode ser atribuído à presença de dose baixa de ritonavir. A administração concomitante de darunavir e ritonavir com medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP2D6 (tais como flecainida, propafenona, metoprolol), pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, que pode aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e reações adversas. A administração concomitante de darunavir e ritonavir com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C9 (como a varfarina) e CYP2C19 (como a metadona), pode resultar numa diminuição da exposição sistémica a esses medicamentos, que pode diminuir ou encurtar os seus efeitos terapêuticos.

Embora o efeito no CYP2C8 tenha sido apenas estudado in vitro, a administração concomitante de darunavir e ritonavir e medicamentos principalmente metabolizados pelo CYP2C8 (tais como, paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida), pode resultar numa diminuição na exposição sistémica a tais medicamentos, o que pode diminuir ou encurtar os seus efeitos terapêuticos.

O ritonavir inibe os transportadores glicoproteína-P, OATP1B1 e OATP1B3 e a coadministração com substratos destes transportadores pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes compostos (ex.: dabigatrano etexilato, digoxina, estatinas e bosentano; consulte a tabela de interações abaixo).

##### **Medicamentos que afetam a exposição darunavir/ ritonavir**

Darunavir e ritonavir são metabolizados pelo CYP3A. É de esperar que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A aumentem a depuração do darunavir e ritonavir, resultando na diminuição das concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir (ex.: rifampicina, hipericão, lopinavir). A associação de darunavir e ritonavir com outros medicamentos que inibem o CYP3A, pode diminuir a depuração de darunavir e ritonavir, o que pode resultar no aumento nas concentrações plasmáticas de darunavir e

ritonavir (ex.: indinavir, antifúngicos azóis tais como o clotrimazol). Estas interações estão descritas na tabela de interações abaixo.

### **Tabela de interações**

Interações entre darunavir/ritonavir e medicamentos antirretrovirais e não antirretrovirais estão descritos no quadro abaixo. A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético é baseada num intervalo de confiança de 90% da relação geométrica média, sendo dentro ( $\leftrightarrow$ ), abaixo ( $\downarrow$ ) e acima ( $\uparrow$ ) do intervalo de 80-125% (não determinado como “ND”).

Vários estudos de interação (indicados com # no quadro abaixo) foram realizados com doses mais baixas de darunavir do que as recomendadas ou com um diferente regime posológico (ver secção 4.2 Posologia). Os efeitos nos medicamentos coadministrados podem, assim, estar subestimados, podendo estar indicada a monitorização clínica de segurança.

A lista abaixo de exemplos de interações fármaco-fármaco não é exaustiva e, como tal, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento de cada fármaco que é coadministrado com darunavir relativamente a via de metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas no que se refere à coadministração.

<b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>		
<b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>	<b>Interação Alteração geométrica média (%)</b>	<b>Recomendações para coadministração</b>
<b>ANTIRRETROVIRAIS PARA O VIH</b>		
<b>Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase</b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Utilizando comparações de estudo cruzadas para dados farmacocinéticos históricos	Darunavir com uma baixa dose de ritonavir e dolutegravir pode ser utilizado sem ajuste de dose.
Raltegravir	Alguns ensaios clínicos sugerem que raltegravir pode provocar uma redução moderada das concentrações plasmáticas de darunavir.	Atualmente, o efeito de raltegravir nas concentrações plasmáticas de darunavir não parece ser clinicamente relevante. Darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e raltegravir pode ser utilizado sem ajustes de dose.
<b>Análogos nucleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)</b>		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

<p>Didanosina 400 mg, uma vez por dia</p>	<p>didanosina AUC ↓ 9% didanosina C<sub>min</sub> ND didanosina C<sub>máx</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↔ darunavir C<sub>máx</sub> ↔</p>	<p>Darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e didanosina pode ser utilizada, sem ajustes posológicos. A didanosina é para ser administrada com o estômago vazio, por isso deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas depois da administração de Darunavir/ritonavir com alimentos.</p>
<p>Tenofovir disoproxil 245 mg, uma vez por dia<sup>†</sup></p>	<p>tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C<sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C<sub>máx</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C<sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C<sub>máx</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir resultado do efeito no transporte MDR-1 nos túbulos renais)</p>	<p>A monitorização da função renal pode estar indicada quando Darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir é coadministrado com tenofovir disoproxil, particularmente em doentes com doença renal ou sistémica, ou em doentes medicados com agentes nefrotóxicos.</p>
<p>Emtricitabina/tenofovir alafenamida</p>	<p>Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑</p>	<p>A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida é 200/10 mg, uma vez por dia, quando utilizada com Darunavir com dose baixa de ritonavir.</p>
<p>Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina</p>	<p>Não foi estudado. Com base nas diferentes vias de eliminação dos outros NRTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, que são essencialmente excretados por via renal, e abacavir para os quais o metabolismo não é mediado pelo CYP450, não é previsível a ocorrência de interações medicamentosas entre estes fármacos e Darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir.</p>	<p>Darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir pode ser utilizado sem ajuste posológico.</p>
<p><b>Análogos não nucleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</b></p>		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

<p>Efavirenz 600 mg, uma vez por dia</p>	<p>efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C<sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C<sub>máx</sub> ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C<sub>min</sub> ↓ 31% # darunavir C<sub>máx</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz resultado da inibição de CYP3A) (↓ darunavir resultado da indução de CYP3A)</p>	<p>Está indicada a monitorização clínica para a toxicidade do sistema nervoso central, associada com o aumento na exposição ao efavirenz quando Darunavir associado com uma dose baixa de ritonavir é coadministrado com efavirenz.</p> <p>A associação de efavirenz com Darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, pode resultar numa C<sub>min</sub> subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com Darunavir/ritonavir, deve ser usado um regime de Darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4).</p>
<p>Etravirina 100 mg, duas vezes por dia</p>	<p>etravirina AUC ↓ 37% etravirina C<sub>min</sub> ↓ 49% etravirina C<sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C<sub>min</sub> ↔ darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>A associação de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e 200 mg de etravirina, duas vezes por dia, pode ser utilizada sem ajustes posológicos.</p>
<p>Nevirapina 200 mg, duas vezes por dia</p>	<p>nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C<sub>min</sub> ↑ 47% nevirapina C<sub>max</sub> ↑ 18% # as concentrações foram consistentes com os dados existentes (↑ nevirapina resultado da inibição de CYP3A)</p>	<p>A associação de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e nevirapina pode ser utilizada sem ajustes posológicos.</p>

<p>Rilpivirina 150 mg, uma vez por dia</p>	<p>rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C<sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirina C<sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>A coadministração de darunavir com uma dose baixa de ritonavir e rilpivirina podem ser utilizadas sem ajustes posológicos.</p>
--	--	---

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Inibidores da Protease (IPs) do VIH – sem coadministração adicional de uma dose baixa de ritonavir †		
Atazanavir 300 mg, uma vez por dia	<p>atazanavir AUC ↔            atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52%            atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11%            #darunavir AUC ↔            #darunavir C<sub>min</sub> ↔            #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: comparação de atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez por dia vs. atazanavir 300 mg, uma vez por dia em associação com darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia.</p> <p>Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia. Em associação com atazanavir 300 mg, uma vez por dia.</p>	A associação de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e atazanavir pode ser utilizada sem ajustes posológicos.
Indinavir 800 mg, duas vezes por dia	<p>indinavir AUC ↑ 23%            indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125%            indinavir C<sub>max</sub> ↔            #darunavir AUC ↑ 24%            #darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44%            #darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: comparação de indinavir/ritonavir 800/100 mg, duas vezes por dia vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg, duas vezes por dia.</p> <p>Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com indinavir 800 mg, duas vezes por dia.</p>	Quando utilizado em coadministração com darunavir associado com uma dose baixa de ritonavir, em casos de intolerância, pode ser necessário um ajuste da dose de indinavir de 800 mg, duas vezes por dia, para 600 mg, duas vezes por dia.
Saquinavir 1.000 mg, duas vezes por dia	<p>#darunavir AUC ↓ 26%            #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42%            #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17%            saquinavir AUC ↓ 6%            saquinavir C<sub>min</sub> ↓ 18%            saquinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: comparação de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg, duas vezes por dia vs.</p>	Não se recomenda a coadministração de darunavir, associado com uma dose baixa de ritonavir, com saquinavir.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

	<p>saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg, duas vezes por dia.</p> <p>Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com saquinavir 1.000 mg duas vezes por dia.</p>	
--	--	--

<p><b>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – com coadministração de uma dose baixa de ritonavir †</b></p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9%</p> <p>lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23%</p> <p>lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2%</p> <p>darunavir AUC ↓ 38% ‡</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51% ‡</p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21% ‡</p> <p>lopinavir AUC ↔</p> <p>lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13%</p> <p>lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>darunavir AUC ↓ 41%</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55%</p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p>‡ baseado nos valores de dose não normalizados</p>	<p>Devido a uma diminuição de 40% na exposição de darunavir (AUC), não se estabeleceram doses de associação adequadas. Assim, está contraindicada a utilização concomitante de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3).</p>
<p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg, duas vezes por dia</p>		
<p><b>ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES CCR5</b></p>		
<p>Maraviroc 150 mg, duas vezes por dia</p>	<p>maraviroc AUC ↑ 305%</p> <p>maraviroc C<sub>min</sub> ND</p> <p>maraviroc C<sub>max</sub> ↑ 129%</p> <p>as concentrações de darunavir/ritonavir foram consistentes com os dados existentes.</p>	<p>A dose de maraviroc deve ser de 150 mg, duas vezes por dia quando coadministrado com darunavir com uma dose baixa de ritonavir.</p>
<p><b>ANTAGONISTAS DOS ADRENORECEPTORES- α1</b></p>		
<p>Alfuzosina</p>	<p>Tendo por base considerações teóricas, é expectável que o darunavir aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina (inibição do CYP3A)</p>	<p>A coadministração de de darunavir com uma dose baixa de ritonavir e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3).</p>
<p><b>ANESTÉSICOS</b></p>		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Alfentanilo	Não foi estudado. O metabolismo do alfentanilo é mediado via CYP3A, e como tal pode ser inibido pelo darunavir potenciado.	O uso concomitante com darunavir com uma dose baixa de ritonavir pode requerer uma redução da dose de alfentanilo e monitorização para os riscos de depressão respiratória prolongada ou retardada.
<b>ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS</b>		
Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémia) Mexiletina Propafenona  Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina	Não foi estudado. É expectável que o darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antiarrítmicos (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6).	É recomendada precaução e monitorização da concentração terapêutica, se disponível, quando estes antiarrítmicos são administrados concomitantemente com darunavir com uma baixa dose de ritonavir.  Darunavir coadministrado com uma baixa dose de ritonavir e amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ou ranolazina é contra-indicado. (ver secção 4.3).
Digoxina 0,4 mg dose única	digoxina AUC ↑ 61% digoxina C <sub>min</sub> ND  digoxina C <sub>max</sub> ↑ 29%  (↑ digoxina resultado da provável inibição da gp-P)	Como a digoxina tem uma margem terapêutica estreita, recomenda-se prescrever inicialmente a dose mais baixa no caso da digoxina ser administrada a doentes sob terapêutica com darunavir/ritonavir. A dose de digoxina deve ser cuidadosamente titulada, a fim de se obter o efeito clínico desejado, enquanto se avalia o estado clínico global do indivíduo.
<b>ANTIBIÓTICOS</b>		
Claritromicina 500 mg, duas vezes por dia	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C <sub>min</sub> ↑ 174% claritromicina C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Não se detetaram concentrações do metabolito 14-OH-claritromicina, quando associado com darunavir/ritonavir. (↑ claritromicina resultado da inibição do CYP3A e possível inibição da gpP)	Deve ter-se precaução quando a claritromicina é associada com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir.  Para doentes com compromisso renal, a dose recomendada deve ser consultada o Resumo das Características do Medicamento da claritromicina.

APROVADO EM

21-05-2020

ANTICOAGULANTES/ INIBIDOR DA AGREGAÇÃO PLAQUETAR		INFARMED
Apixabano Etelxilato de dabigatran Rivaroxabano	Não foi estudado. A coadministração de darunavir com uma baixa dose de ritonavir e estes anticoagulantes pode aumentar a concentração do anticoagulante, o que pode levar a um risco de hemorragia aumentado. (CYP3A e/ou inibição da gp-P)	A administração de darunavir potenciado com estes anticoagulantes não é recomendada.
Dabigatran Ticagrelor	Não foi estudado. A coadministração com darunavir potenciado pode levar a um aumento substancial da exposição ao dabigatran ou ticagrelor.	A administração concomitante de darunavir potenciado com dabigatran ou ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).  Recomenda-se a utilização de outros antiplaquetários não afetados pela inibição ou indução do CYP (ex.: prasugrel).
Varfarina	Não foi estudado. As concentrações de varfarina poderão ser afetadas quando coadministrada com darunavir potenciado.	Recomenda-se monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é associada ao darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudado. É esperado que o fenobarbital e a fenitoína diminuam as concentrações plasmáticas do darunavir e o seu fármaco potenciador. (indutores das enzimas CYP450)	Darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em associação com estes medicamentos.
Carbamazepina 200 mg, duas vezes por dia	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C <sub>min</sub> ↑ 54% carbamazepina C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Não são necessários ajustes na dose de darunavir/ritonavir. Se houver necessidade de associar darunavir /ritonavir e carbamazepina, os doentes devem ser monitorizados para potenciais acontecimentos adversos relacionados com a carbamazepina. As concentrações de carbamazepina devem ser monitorizadas e a sua dose deve ser titulada para uma resposta adequada. Com base nestes resultados, pode ser necessário reduzir a dose de carbamazepina em 25% a 50%, na presença de darunavir /ritonavir.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Clonazepam	Não foi estudado. A administração concomitante de clonazepam com darunavir potenciado pode aumentar as concentrações de clonazepam. (inibição do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente darunavir com uma dose baixa de ritonavir e clonazepam.
------------	---	---

<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>		
Paroxetina 20 mg, uma vez por dia  Sertralina 50 mg, uma vez por dia  Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C <sub>min</sub> ↓ 37% paroxetina C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralina C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C <sub>max</sub> ↔  A utilização concomitante de darunavir potenciado com estes antidepressivos pode aumentar as concentrações do antidepressivo. (inibição CYP2D6 e/ou da CYP3A)	Se os antidepressivos são coadministrados com darunavir com uma baixa dose de ritonavir, a abordagem recomendada é uma titulação da dose do antidepressivo com base numa avaliação clínica da resposta antidepressiva. Além disso, os doentes a fazer uma dose estável destes antidepressivos, e que iniciaram tratamento com darunavir com uma baixa dose de ritonavir devem ser monitorizados para resposta antidepressiva.  Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessário ajuste de dose do antidepressivo caso estes antidepressivos sejam utilizados com darunavir com uma baixa dose de ritonavir.
<b>ANTIEMÉTICOS</b>		
Domperidona	Não foi estudado.	É contraindicada a coadministração de darunavir potenciado com domperidona.
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
Voriconazol	Não foi estudado. O ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas do voriconazol. (indução das enzimas CYP450)	Voriconazol não deve ser coadministrado com darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir exceto se a avaliação da relação benefício/risco justificar a utilização de voriconazol.



APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

	darunavir $C_{max}$ ↔	
--	-----------------------	--

ANTIMICOBACTERIANOS																										
Rifampicina Rifapentina	Não foi estudado. A rifapentina e a rifampicina são indutores potentes do CYP3A e foi demonstrado que provoca uma diminuição acentuada nas concentrações de outros inibidores da protease, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. (indutor das enzimas do CYP450). Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas com rifampicina.	A combinação de rifapentina e darunavir administrado concomitantemente com uma baixa dose de ritonavir não está recomendada.  Está contraindicada a administração concomitante da associação terapêutica rifampicina e darunavir com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.3).																								
Rifabutina 150 mg, uma vez em dias alterandos	<table border="0"> <tr> <td>rifabutina</td> <td>AUC**</td> <td>↑</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>rifabutina</td> <td><math>C_{min}</math></td> <td>** ↑</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>rifabutina</td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>** ↔</td> <td></td> </tr> <tr> <td>darunavir</td> <td>AUC</td> <td>↑</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>darunavir</td> <td><math>C_{min}</math></td> <td>↑</td> <td>68%</td> </tr> <tr> <td>darunavir</td> <td><math>C_{max}</math></td> <td>↑</td> <td>39%</td> </tr> </table> <p>** Soma das moléculas ativas da rifabutina (metabólitos da família da substância ativa + metabólito 25-O-desacetilo)</p>	rifabutina	AUC**	↑	55%	rifabutina	$C_{min}$	** ↑	ND	rifabutina	$C_{max}$	** ↔		darunavir	AUC	↑	53%	darunavir	$C_{min}$	↑	68%	darunavir	$C_{max}$	↑	39%	<p>Uma redução da dose da rifabutina para 75% da dose habitual de 300 mg/dia (isto é, rifabutina a 150 mg uma vez em dias alternados) e o aumento da monitorização dos acontecimentos adversos relacionados com a rifabutina justifica-se em doentes em tratamento com a associação darunavir coadministrado com ritonavir.</p> <p>No caso de problemas de segurança, deve ser considerado um aumento adicional do intervalo entre as doses para a rifabutina e/ou monitorização dos níveis de rifabutina.</p> <p>No tratamento adequado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH, deve ter-se em consideração as normas orientadoras oficiais.</p> <p>Com base no perfil de Segurança de darunavir/ritonavir, este</p>
rifabutina	AUC**	↑	55%																							
rifabutina	$C_{min}$	** ↑	ND																							
rifabutina	$C_{max}$	** ↔																								
darunavir	AUC	↑	53%																							
darunavir	$C_{min}$	↑	68%																							
darunavir	$C_{max}$	↑	39%																							
	O ensaio de interação demonstrou uma exposição sistémica diária comparável, para a rifabutina, entre o tratamento com 300 mg, uma vez por dia, sozinho e com 150 mg, uma vez em dias alternados, em																									



APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Quetiapina	Não foi estudado. É expectável que darunavir aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (Inibição do CYP3A)	A administração concomitante de darunavir/com uma baixa dose de ritonavir e quetiapina está contraindicada pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. As concentrações plasmáticas aumentadas de quetiapina podem levar ao coma (ver secção 4.3).
Perfenazina Risperidona Thioridazina  Lurasidona Pimozida Sertindol	Não foi estudado. É expectável que o darunavir aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (inibição do CYP3A, CYP2D6 e/ou da gp-P)	Pode ser necessária uma redução de dose destes medicamentos, quando coadministrado com darunavir com uma baixa dose de ritonavir.  A administração concomitante de darunavir com uma baixa dose de ritonavir e lurasidona, pimozida ou sertindol é contraindicada (ver secção 4.3).
<b>β-BLOQUEADORES</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Não foi estudado. É expectável que o darunavir aumente as concentrações plasmáticas destes β-bloqueadores. (inibição do CYP2D6)	Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir é administrado concomitantemente com betabloqueadores. Deve ser considerada uma dose menor de betabloqueador.
<b>BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO</b>		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamilo	Não foi estudado. Darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir é de esperar um aumento nas concentrações plasmáticas dos bloqueadores da entrada de cálcio. (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6)	Recomenda-se monitorização dos efeitos terapêuticos e reações adversas quando estes medicamentos são administrado concomitantemente com darunavir associado com uma dose baixa de ritonavir.
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

<p>Corticosteroides principalmente metabolizados pelo CYP3A (incluindo budesonida, mometasona, triamcinolona)</p>	<p>Fluticasona: Num ensaio clínico onde foi administrado a indivíduos saudáveis, ritonavir 100 mg cápsulas, duas vezes ao dia, com 50 µg de propionato de fluticasona intranasal, 4 vezes ao dia e durante 7 dias, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis intrínsecos de cortisol diminuíram aproximadamente 86% (intervalo de confiança de 90%, 82-89%). Quando a fluticasona é inalada, é esperado o aumento dos seus efeitos. Efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo a síndrome de Cushing ou supressão suprarrenal, foram notificados em doentes a receber ritonavir e fluticasona inalada ou administrada por via intranasal. Não são ainda conhecidos os efeitos do aumento da exposição sistémica da fluticasona, nos níveis plasmáticos do ritonavir.</p> <p>Outros corticosteroides: Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem ser aumentadas com a coadministração de darunavir com uma dose baixa de ritonavir, resultando na redução das concentrações de cortisol sérico.</p>	<p>A utilização concomitante de darunavir com uma dose baixa de ritonavir e corticosteroides que são metabolizados pelo CYP3A (ex. propionato de fluticasona ou outros corticosteroides inalados ou nasais) podem aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistémicos dos corticosteroides incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal. A coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A não é recomendada exceto se o potencial benefício para o doente for superior ao risco, neste caso os doentes deverão ser monitorizados relativamente aos efeitos sistémicos dos corticosteroides. Devem ser considerados corticoides alternativos menos dependentes do metabolismo do CYP3A ex. beclometasona para utilização intranasal ou inalatória, particularmente para utilização a longo prazo.</p>
<p>Dexametasona (sistémica)</p>	<p>Não foi estudado. A dexametasona pode reduzir a exposição ao darunavir. (indutor do CYP3A)</p>	<p>A dexametasona deve ser utilizada com precaução quando administrada em associação com darunavir coadministrada com uma dose baixa de ritonavir.</p>
<p><b>ANTAGONISTAS DOS RECETORES DA ENDOTELINA</b></p>		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Bosentano	<p>Não foi estudado. A utilização concomitante de bosentano e darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir pode aumentar a concentração plasmática de bosentano.</p> <p>É expectável que o bosentano diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou do seu fármaco potenciador. (indução do CYP3A)</p>	Quando administrado concomitantemente com darunavir e doses baixas de ritonavir, a tolerabilidade dos doentes ao bosentano deve ser monitorizada.
<b>ANTIVÍRICOS DE AÇÃO DIRETA SOBRE O VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)</b>		
<b>Inibidores da protease NS3-4<sup>a</sup></b>		
Elbasvir/grazoprevir	<p>Darunavir com uma dose baixa de ritonavir pode aumentar a exposição ao grazoprevir.</p> <p>(inibição do CYP3A e OATP1B)</p>	A utilização concomitante de darunavir com uma dose baixa de ritonavir e elbasvir/grazoprevir é contraindicada (ver secção 4.3).
Boceprevir 800 mg, três vezes por dia	<p>boceprevir AUC ↓ 32%</p> <p>boceprevir C<sub>min</sub> ↓ 35%</p> <p>boceprevir C<sub>max</sub> ↓ 25%</p> <p>darunavir AUC ↓ 44%</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↓ 59%</p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↓ 36%</p>	Não é recomendado o uso concomitante de darunavir com doses baixas de ritonavir e boceprevir.
Glecaprevir/pibrentasvir	<p>Tendo por base considerações teóricas, darunavir potenciado pode aumentar a exposição a glecaprevir e pibrentasvir. (inibição da gp-P, BCRP e/ou OATP1B1/3)</p>	Não é recomendado o uso concomitante de darunavir potenciado com glecaprevir/pibrentasvir.
Simeprevir	<p>simeprevir AUC ↑ 159%</p> <p>simeprevir C<sub>min</sub> ↑ 358%</p> <p>simeprevir C<sub>max</sub> ↑ 79%</p> <p>darunavir AUC ↑ 18%</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↑ 31%</p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>A dose de simeprevir neste estudo de interação foi de 50 mg quando coadministrado em combinação com o darunavir/ritonavir, em comparação com 150 mg no grupo de tratamento somente com simeprevir.</p>	Não é recomendado o uso concomitante de darunavir com uma baixa dose de ritonavir e simeprevir.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

<b>PRODUTOS À BASE DE PLANTAS</b>		
Hipericão (Hypericum perforatum)	Não foi estudado. É de esperar que a hipericão diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir. (indutor do CYP45)	Darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado concomitantemente com produtos que contenham hipericão (Hypericum perforatum) (ver secção 4.3). Se um doente já estiver a tomar hipericão, interrompa a administração de hipericão e se possível, verifique a carga viral. A exposição ao darunavir (e também a exposição a ritonavir) pode aumentar ao interromper a administração da hipericão. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento com hipericão.
<b>INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE</b>		
Lovastatina Sinvastatina	Não foi estudado. É de esperar que a lovastatina e a sinvastatina apresentem aumentos marcados das concentrações plasmáticas quando coadministradas com darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir. (inibição do CYP3A)	O aumento das concentrações plasmáticas de lovastatina ou sinvastatina poderá causar miopatia, incluindo rabdomiólise. É contraindicada a utilização concomitante de darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, com lovastatina e sinvastatina (ver secção 4.3).
Atorvastatina 10 mg, uma vez por dia	atorvastatina AUC ↑ 3-4 vezes atorvastatina C <sub>min</sub> ↑ ≈5.5-10 vezes atorvastatina C <sub>máx</sub> ↑ ≈2 vezes #darunavir/ritonavir	Quando se pretende administrar atorvastatina com darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de atorvastatina de 10 mg, uma vez por dia. A dose de atorvastatina poderá ser gradualmente aumentada em função da resposta clínica.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Pravastatina 40 mg dose única	pravastatina AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatina C <sub>min</sub> ND pravastatina C <sub>máx</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> um aumento até 5 vezes foi verificado num subgrupo limitado de indivíduos	Quando é necessário administrar pravastatina com darunavir em associação com uma dose baixa de ritonavir recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de pravastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
Rosuvastatina 10 mg uma vez por dia	rosuvastatina AUC ↑ 48% <sup>¶¶</sup> rosuvastatina C <sub>máx</sub> ↑ 144% <sup>¶¶</sup> <sup>¶¶</sup> baseado em resultados publicados com darunavir/ritonavir	Quando é necessário administrar rosuvastatina com darunavir em associação com uma dose baixa de ritonavir recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de rosuvastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
<b>OUTROS AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS</b>		
Lomitapida	Com base em considerações teóricas, é expectável que darunavir potenciado aumente a exposição da lomitapida quando coadministrado. (inibição do CYP3A)	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3)
<b>ANTAGONISTAS DO RECETOR- H2</b>		
Ranitidina 150 mg, duas vezes por dia	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>máx</sub> ↔	Darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, pode ser coadministrado com antagonistas do recetor-H2 sem necessidade de ajustes posológicos.
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus  Everolímus	Não foi estudado. A exposição a estes imunossuppressores aumentará quando estes fármacos são coadministrados com darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir. (inibição do CYP3A)	Deve proceder-se à monitorização dos níveis terapêuticos do fármaco imunossupressor quando ocorrer esta coadministração.  A administração concomitante de everolímus e darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não está recomendada.
<b>BETA AGONISTAS INALADOS</b>		
Salmeterol	Não foi estudado. A utilização concomitante de salmeterol e darunavir administrado	Não é recomendado o uso concomitante de salmeterol e darunavir administrado em

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

	em associação com uma dose baixa de ritonavir pode aumentar a concentração plasmática de salmeterol.	associação com uma doses baixas de ritonavir. A associação com salmeterol pode resultar no aumento do risco de acontecimentos adversos cardiovasculares, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA A OPIÁCEOS</b>		
Metadona Dose individual com intervalo de 55 a 150 mg, uma vez por dia	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadona C <sub>max</sub> ↓ 24%	Não são necessários ajustes na dose de metadona, quando for iniciada a coadministração com darunavir/ritonavir. Contudo, poderá ser necessário aumentar a dose de metadona quando a administração concomitante tiver uma duração mais longa devido à indução do metabolismo pelo ritonavir. Assim, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção poderá ter que ser ajustada, para alguns doentes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 – 16/4 mg, uma vez por dia	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C <sub>min</sub> ↔ buprenorphine C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfina C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona C <sub>min</sub> ND naloxona C <sub>max</sub> ↔	Não foi estabelecida a relevância clínica do aumento dos parâmetros farmacocinéticos da norbuprenorfina. O ajuste posológico da buprenorfina poderá não ser necessário quando coadministrada com darunavir/ritonavir, mas é recomendada uma monitorização clínica cuidadosa dos sinais de toxicidade de opiáceos.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Com base em considerações teóricas, darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática destes analgésicos (inibição do CYP2D6 e/ou do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente darunavir com uma dose baixa de ritonavir com estes analgésicos.
<b>CONTRACETIVOS HORMONAIS</b>		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

<p>Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg uma vez por dia)</p> <p>Etinilestradiol/Noretisterona 35 µg / 1 mg, uma vez por dia</p>	<p>Não foi estudado com darunavir/ritonavir.</p> <p>etinilestradiol AUC ↓ 44%<sup>β</sup> etinilestradiol C<sub>min</sub> ↓ 62%<sup>β</sup> etinilestradiol C<sub>max</sub> ↓ 32%<sup>β</sup> noretisterona AUC ↓ 14%<sup>β</sup> noretisterona C<sub>min</sub> ↓ 30%<sup>β</sup> noretisterona C<sub>max</sub> ↔<sup>β</sup> <sup>β</sup> com darunavir/ritonavir</p>	<p>Recomenda-se monitorização clínica quando Darunavir Farmoz é coadministrado com um medicamento contendo drospirenona devido ao potencial para hipercaliémia.</p> <p>Devem utilizar-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando se coadministram contraceptivos contendo estrogénios com darunavir e uma dose baixa de ritonavir.</p> <p>Doentes a utilizar estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser monitorizados para deteção de sinais de deficiência de estrogénios.</p>
<p><b>ANTAGONISTA OPIÓIDE</b></p>		
<p>Naloxegol</p>	<p>Não foi estudado.</p>	<p>A coadministração de darunavir potenciado e naloxegol é contraindicada.</p>
<p><b>INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE DE TIPO 5 (PDE-5)</b></p>		
<p>Para o tratamento da disfunção erétil</p> <p>Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>Num ensaio de interação<sup>#</sup>, observou-se uma exposição sistémica comparável ao sildenafil após a administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil isoladamente e de uma dose única de 25 mg de sildenafil coadministrada com darunavir e uma dose baixa de ritonavir.</p>	<p>A combinação de avanafil e darunavir e uma dose baixa de ritonavir está contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>Recomenda-se precaução ao utilizar outros inibidores da fosfodiesterase de tipo 5, para o tratamento da disfunção erétil, concomitantemente com darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir.</p> <p>Caso esteja indicada a utilização concomitante de darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir com sildenafil, vardenafil ou tadalafil, recomenda-se a administração de sildenafil numa dose única máxima de 25 mg em 48 horas, vardenafil numa dose única máxima de 2,5 mg dose em 72</p>

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

		horas ou tadalafil numa dose única máxima de 10 mg em 72 horas.
Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar Sildenafil Tadalafil	Não foi estudado. A utilização de sildenafil ou tadalafil para tratamento da hipertensão arterial pulmonar concomitantemente com darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, pode aumentar a concentração plasmática de sildenafil ou tadalafil. (inibição do CYP3A)	Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz de sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar administrado em associação com darunavir e uma dose baixa de ritonavir. Há um potencial para o aumento de acontecimentos adversos associados ao sildenafil (incluindo perturbações visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). Portanto, é contraindicada a administração de darunavir com uma dose baixa de ritonavir e sildenafil quando usado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3). Não é recomendada a administração de tadalafil, para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, em associação com darunavir e uma dose baixa de ritonavir.
<b>INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES</b>		
Omeprazol 20 mg, uma vez por dia	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir pode ser coadministrado com inibidores da bomba de protões sem necessidade de ajustes posológicos.
<b>SEDATIVOS/HIPNÓTICOS</b>		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parentérico) Zoldipem	Não foi estudado. Os sedativos/hipnóticos são extensivamente metabolizados pelo CYP3A. A coadministração com darunavir potenciado pode causar um aumento significativo na concentração destes medicamentos.  Se midazolam parentérico é coadministrado com darunavir potenciado pode causar um grande	Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir é administrado concomitantemente com estes sedativos/hipnóticos, devendo ser considerada uma dose mais baixa destes sedativos/hipnóticos.  Se o midazolam parentérico for administrado concomitantemente com darunavir com uma dose

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Midazolam (oral) Triazolam	aumento na concentração desta benzodiazepina. Os dados da utilização concomitante de midazolam parentérico com outros inibidores da protease sugerem um possível aumento de 3- 4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam.	baixa de ritonavir, tal deve ser realizado numa unidade de cuidados intensivos ou em condições equivalentes, que assegurem monitorização clínica rigorosa e atenção médica apropriada em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve considerar-se um ajuste da dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.  Darunavir em associação com uma dose baixa de ritonavir com midazolam oral ou triazolam está contraindicado (ver secção 4.3).
<b>TRATAMENTO PARA A EJACULAÇÃO PRECOCE</b>		
Dapoxetina	Não foi estudado.	A coadministração de darunavir potenciado com dapoxetina é contraindicada.
<b>MEDICAMENTOS UROLÓGICOS</b>		
Fesoterodina Solifenacina	Não foi estudado.	Utilizar com precaução. Monitorizar as reações adversas a fesoterodina ou solifenacina, pode ser necessária a redução de dose de fesoterodina ou de solifenacina.

# Os estudos foram realizados com doses de darunavir mais baixas do que as recomendadas ou com dosagens diferentes (ver secção 4.2 Posologia)

† Não foi estabelecida a eficácia e segurança da utilização de darunavir com 100 mg de ritonavir e qualquer outro IP do VIH (por ex. (fos)amprenavir, nelfinavir e tipranavir) em doentes com VIH. De acordo com as atuais normas orientadoras de tratamento, não é geralmente recomendado o duplo tratamento com inibidores da protease.

‡ O estudo foi realizado com tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Regra geral, quando decidir utilizar um agente antirretroviral para o tratamento de uma infeção pelo VIH em mulheres grávidas e consequentemente, para reduzir o risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido, os dados em animais, bem como a experiência clínica em mulheres grávidas devem ser tidos em consideração.

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre a evolução da gravidez com darunavir na mulher grávida. Os estudos realizados em animais não indicam efeitos nefastos diretos no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial.

#### Amamentação

Desconhece-se se darunavir é excretado no leite humano. Os estudos realizados no rato demonstraram que darunavir é excretado no leite e doses elevadas (1.000 mg/kg/dia) causaram toxicidade. Devido ao potencial para a transmissão de VIH e o potencial para reações adversas em lactentes amamentados, as mães deverão ser aconselhadas a não amamentar, em nenhuma circunstância se estiverem a ser tratadas com darunavir.

#### Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de darunavir na fertilidade. Não foi demonstrado qualquer efeito de darunavir sobre o acasalamento ou a fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de darunavir em associação com ritonavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Foram, no entanto, referidos casos de tonturas em alguns doentes durante o tratamento com regimes contendo darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, pelo que se deverá ter presente este facto ao avaliar a capacidade do doente conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Sumário do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento clínico (N=2.613 indivíduos previamente tratados que iniciaram a terapêutica com darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia), 51,3% dos indivíduos tiveram pelo menos uma reação adversa. O tempo de tratamento total médio foi de 95,3 semanas. As reações adversas mais frequentemente relatadas nos ensaios clínicos e como notificações espontâneas são diarreia, náuseas, erupção cutânea, cefaleia e vômitos. As reações adversas graves mais frequentes são falência renal aguda, enfarte do miocárdio, síndrome inflamatório de reativação imunológica, trombocitopenia, osteonecrose, diarreia, hepatite e pirexia.

Na análise às 96 semanas, o perfil de segurança de darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia em indivíduos não submetidos a tratamento prévio foi semelhante ao observado para darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia em indivíduos previamente tratados, exceto para os casos de náusea, que foram observados mais frequentemente em indivíduos não submetidos a tratamento prévio. Tal foi devido aos casos de náusea de intensidade ligeira. Não foram identificadas novas questões de segurança na análise às 192 semanas em indivíduos não submetidos a tratamento prévio, nos quais a duração média de tratamento de darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, foi de 162,5 semanas.

#### Tabela de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgão (CSO) e categoria de frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ) e desconhecidos (a frequência não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas observadas com darunavir/ritonavir em ensaios clínicos e pós-comercialização

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Classes de Sistemas de Órgãos Categorias de frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	
Pouco frequentes	herpes simplex
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Pouco frequentes	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raros	aumento do número de eosinófilos
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária, hipersensibilidade (ao fármaco)
Doenças endócrinas	
Pouco frequentes	hipotiroidismo, aumento dos níveis sanguíneos da hormona estimuladora da tireoide
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Pouco frequentes	gota, anorexia, diminuição do apetite, perda de peso, aumento de peso, hiperglicemia, resistência à insulina, diminuição da lipoproteína de densidade elevada, aumento do apetite, polidipsia, aumento dos níveis sanguíneos da desidrogenase láctica
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	insónias
Pouco frequentes	depressão, desorientação, ansiedade, alterações do sono, sonhos anormais, pesadelos, diminuição da libido
Raros	estado confusional, alteração do humor, agitação
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	cefaleias, neuropatia periférica, tonturas
Pouco frequentes	letargia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, perturbação da atenção, falta de memória, sonolência
Raros	síncope, convulsões, ageusia, perturbação do ritmo de sono
Afeções oculares	
Pouco frequentes	hiperemia conjuntival, olho seco
Raros	perturbação visual
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	vertigens
Cardiopatias	

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Pouco frequentes	enfarte do miocárdio, angina de peito, prolongamento do intervalo QT, taquicardia
Raros	enfarte agudo do miocárdio, bradicardia sinusal, palpitações
Vasculopatias	
Pouco frequentes	hipertensão, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	dispneia, tosse, epistaxis, irritação na garganta
Raros	rinorreia
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia
Frequentes Pouco frequentes	vômitos, náuseas, dor abdominal, aumento da amilase sanguínea, dispepsia, distensão abdominal, flatulência
Raros	pancreatite, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto abdominal, obstipação, aumento da lipase, eructação, disestesia oral, estomatite, hematemeses, queilite, lábio seco, língua saburrosa
Afeções hepatobiliares	
Frequentes Pouco frequentes	aumento da alanina aminotransferase
Raros	hepatite, hepatite citolítica, esteatose hepática, hepatomegalia, aumento das transaminases, aumento da aspartato aminotransferase, aumento dos níveis sanguíneos da bilirrubina, aumento dos níveis sanguíneos da fosfatase alcalina, aumento da gama-glutamilttransferase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e pruriginosa), prurido
Pouco frequentes	angioedema, erupção cutânea generalizada, dermatite alérgica, urticária, eczema, eritema, hiperhidrose, sudorese noturna, alopecia, acne, pele seca, pigmentação ungueal
Raros	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite seborreica, lesão da pele, xeroderma
Desconhecidos	necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes	mialgia, osteonecrose, espasmos musculares, fraqueza muscular, artralgia, dor nas extremidades, osteoporose, aumento da creatinafosfoquinase sanguínea
Raros	rigidez musculoesquelética, artrite, rigidez nas articulações

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, nefrolitíase, aumento da creatinina sanguínea, proteinúria, bilirrubinúria, disúria, noctúria, polaquiúria
Raros	diminuição da depuração renal da creatinina
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	disfunção erétil, ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	astenia, fadiga
Pouco frequentes	pirexia, dor no peito, edema periférico, mal-estar, sentir-se quente, irritabilidade, dor
Raros	arrepios, sensação anormal, xerose

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### Erupção cutânea

Em ensaios clínicos, os casos de erupção cutânea foram majoritariamente ligeiros a moderados, ocorrendo frequentemente ao longo das primeiras quatro semanas de tratamento e resolvendo-se com a continuação do tratamento. Nos casos de reações cutâneas graves ver a respetiva advertência na secção 4.4.

Durante o programa de desenvolvimento clínico de raltegravir no tratamento de doentes previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea, independentemente da causalidade, foi mais frequentemente observada com regimes contendo darunavir/ritonavir + raltegravir comparativamente com aqueles que continham darunavir /ritonavir sem raltegravir ou raltegravir sem darunavir /ritonavir. A erupção cutânea considerada pelo investigador como estando relacionada com o medicamento ocorreu em taxas semelhantes. As taxas de erupção cutânea ajustadas pela exposição (todas as causalidades) foram de 10,9, 4,2 e 3,8 por 100 doentes-ano (DA), respetivamente; e para as erupções cutâneas relacionadas com o medicamento foram de 2,4, 1,1 e 2,3 por 100 doentes-ano, respetivamente. As erupções cutâneas observadas em ensaios clínicos foram ligeiras a moderadas, em termos de gravidade, e não resultaram na descontinuação da terapêutica (ver secção 4.4).

##### Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

##### Alterações musculoesqueléticas

Têm sido referidos casos de aumento dos níveis de creatina-fosfoquinase (CPK), mialgia, miosite e, raramente, rbdomiólise durante a utilização de inibidores da protease, particularmente em associação com NRTIs.

Foram descritos casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco reconhecidos, SIDA em estágio avançado ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Desconhece-se a sua frequência (ver secção 4.4).

##### Síndrome inflamatória de reativação imunológica

Em doentes com infeção pelo VIH com défice imunológico grave na altura da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a infeções oportunistas residuais ou assintomáticas. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

#### Sangramento em doentes hemofílicos

Têm sido notificados casos de aumento espontâneo de hemorragias, em doentes hemofílicos, que tomam antirretrovirais, inibidores da protease (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

A avaliação da segurança em doentes pediátricos é baseada nos dados de segurança de uma análise de 48 semanas de três ensaios de Fase II. Foram avaliadas as seguintes populações de doentes (ver secção 5.1):

- 80 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal, que receberam tratamento com darunavir comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.
- 21 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 10 kg a < 20 kg (16 participantes com 15 kg a < 20 kg), que receberam tratamento com suspensão oral contendo darunavir com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.
- 12 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 e os 17 anos e com, pelo menos, 40 kg de peso corporal, que receberam tratamento com darunavir comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1).

O perfil de segurança global nestes doentes pediátricos foi semelhante ao observado na população adulta.

#### Outras populações especiais

##### Doentes coinfetados pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C

De entre 1.968 doentes previamente submetidos a terapêutica tratados com darunavir coadministrado com ritonavir, 600/100 mg, duas vezes ao dia, 236 estavam coinfetados com hepatite B ou C. Doentes coinfetados têm maior probabilidade de ter elevação das transaminases hepáticas, quer no início, quer durante o tratamento, do que os doentes sem hepatite viral crónica (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco o medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A experiência humana de sobredosagem aguda com darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir é limitada. Têm sido administradas a voluntários saudáveis, doses únicas até 3.200 mg da solução oral de darunavir isoladamente e até 1.600 mg da formulação em comprimidos de darunavir em associação com ritonavir, sem que se registassem reações sintomáticas adversas.

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com darunavir. O tratamento da sobredosagem com darunavir consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Uma vez que o darunavir apresenta uma elevada ligação às proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica na eliminação de uma quantidade considerável da substância ativa.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.1 — Antirretrovirais: 1.3.1.1 Inibidores da protease  
Código ATC: J05AE10

##### Mecanismo de ação

O darunavir é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do VIH-1 ( $K_D$  de  $4,5 \times 10^{-12}$  M). Inibe seletivamente a clivagem das poliproteínas do VIH, codificadas pelas poliproteínas Gag e Pol, em células infetadas pelo vírus, prevenindo assim a formação de partículas víricas infecciosas maduras.

##### Atividade antiviral in vitro

O darunavir demonstra atividade contra estirpes laboratoriais e isolados clínicos de VIH-1 e estirpes laboratoriais de VIH-2 em linhas de linfócitos T com infeção aguda, células mononucleares de sangue periférico humano e monócitos/macrófagos humanos, apresentando valores medianos de  $CE_{50}$  entre 1,2 e 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). O darunavir demonstra atividade antiviral in vitro contra um amplo painel de isolados primários de VIH-1 do grupo M (A, B, C, D, E, F, G) e do grupo O, apresentando valores de  $CE_{50}$  compreendidos entre  $< 0,1$  e 4,3 nM.

Estes valores de  $CE_{50}$  são muito inferiores a 50% dos limites da concentração de toxicidade celular de 87  $\mu$ M a  $> 100 \mu$ M.

##### Resistência

A seleção in vitro de vírus resistentes ao darunavir, a partir de estirpes do tipo selvagem do VIH-1, foi prolongada ( $> 3$  anos). Os vírus selecionados não conseguiram desenvolver-se em presença de concentrações de darunavir superiores a 400 nM. Os vírus selecionados nestas condições, que apresentavam menor suscetibilidade ao darunavir (limites: 23 – 50 vezes), continham 2 a 4 substituições de aminoácidos no gene da protease. A suscetibilidade diminuída ao darunavir dos vírus emergentes na experiência de seleção não pode ser explicada pelo aparecimento dessas mutações da protease.

Os dados de ensaios clínicos obtidos a partir de doentes previamente submetidos a TAR (ensaio TITAN e a análise agrupada dos ensaios POWER 1, 2, e 3 e DUET 1 e 2) revelaram que a resposta virológica ao darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir estava diminuída, quando 3 ou mais mutações associadas a resistência ao darunavir (MARs) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V e L89V) estavam presentes no nível basal ou quando estas mutações se desenvolviam durante o tratamento.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

O aumento dos valores da  $CE_{50}$  (FC) de darunavir no nível basal foi associado a uma diminuição da resposta virológica. Foram identificados limites clínicos inferiores e superiores de 10 e 40. Os isolados com valores iniciais de  $FC \leq 10$  são suscetíveis; isolados com  $FC > 10$  até 40 diminuíram a suscetibilidade; isolados com  $FC > 40$  são resistentes (ver resultados clínicos).

Isolados virais de doentes a receber darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, que apresentaram falência virológica devido a recaída e que eram suscetíveis ao tipranavir no nível basal, permaneceram suscetíveis ao tipranavir após o tratamento na grande maioria dos casos.

As taxas mais reduzidas de desenvolvimento de resistência ao VIH são observadas em doentes sem tratamento prévio com TAR, tratados pela primeira vez com darunavir em associação com outras TARs.

A tabela seguinte mostra a evolução das mutações da protéase do VIH-1 e perda de suscetibilidade aos IPs, em situações de falência virológica no objetivo final, nos ensaios ARTEMIS, ODIN e TITAN.

	ARTEMIS Semana 192	ODIN Semana 48		TITAN Semana 48
	Darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	Darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=294	Darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=296	Darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=298
Número total de falências virológicas <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Recaídas	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Indivíduos que nunca sofreram supressão	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Número de indivíduos com falência virológica e genótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final desenvolvendo mutações <sup>b</sup> no objetivo final, n/N				
Mutações primárias (major) IP	0/43	1/60	0/42	6/28
RAMs IP	4/43	7/60	4/42	10/28
Número de indivíduos com falência virológica e fenótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final, revelando perda de suscetibilidade aos IPs no objetivo final, comparativamente ao nível basal, n/N				
IP				
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

--	--	--	--	--

<sup>a</sup> Algoritmo TLOVR (tempo até à perda de resposta virológica). falência não virológica censurada baseado no ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml, exceto para TITAN (ARN do VIH-1 < 400 cópias/ml)

<sup>b</sup> Listas IAS-USA

### Resistência cruzada

A FC do darunavir foi menor que 10 para 90% de 3.309 isolados clínicos resistentes ao amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/ou tipranavir, demonstrando que os vírus resistentes à maioria dos IPs continuam a ser sensíveis ao darunavir.

Nas falências virológicas do ensaio ARTEMIS não foram observadas resistências cruzadas com outros IPs.

### Resultados clínicos

#### Doentes adultos

Para resultados de ensaios clínicos em doentes sem tratamento prévio com TAR, consultar o Resumo das Características do Medicamento das outras dosagens e/ou formas farmacêuticas de darunavir.

#### A eficácia de darunavir 600 mg, duas vezes por dia, administrado em associação com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia, em doentes previamente submetidos a TAR

A evidência da eficácia de Darunavir Farmoz administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia), em doentes previamente submetidos a TAR fundamenta-se na análise às 96 semanas do ensaio de fase III TITAN, em doentes previamente submetidos a TAR, sem terapêutica prévia com lopinavir, na análise às 48 semanas do ensaio de fase III ODIN em doentes previamente submetidos a TAR, sem DRV-MARs, e na análise dos dados às 96 semanas dos ensaios de fase IIb, POWER 1 e 2, em doentes previamente submetidos a TAR, com elevados níveis de resistências aos IPs.

O TITAN é um ensaio aleatorizado, controlado, aberto de fase III, que compara Darunavir Farmoz administrado em associação com ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia) versus lopinavir/ritonavir (400/100 mg duas vezes por dia) em doentes adultos infetados pelo VIH-1 previamente submetidos a TAR, sem tratamento prévio com lopinavir. Ambos os braços utilizaram um regime de suporte otimizado (OBR), consistindo em pelo menos 2 medicamentos antirretrovirais (NRTIs com ou sem NNRTIs).

O quadro seguinte apresenta os dados de eficácia da análise às 48 semanas do ensaio TITAN.

TITAN			
Resultados	Darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia + OBR N=297	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH < 50 cópias/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Média da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	
---	----	----	--

a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

b Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

c NC=F

Às 48 semanas, foi demonstrada não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%) na resposta virológica ao tratamento de darunavir/ritonavir, definida como a percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN VIH-1 < 400 e < 50 cópias/ml, em ambas as populações IDT e EP. Estes resultados foram confirmados na análise às 96 semanas do ensaio TITAN, em que no braço de darunavir/ritonavir 60,4% dos doentes tiveram ARN VIH-1 < 50 cópias/ml às 96 semanas, em comparação com 55,2% no braço de lopinavir/ritonavir [diferença: 5,2%, IC 95% (-2,8; 13,1)].

**ODIN** é um ensaio aleatorizado, aberto, de fase III, que compara darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, versus darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em doentes infetados com VIH-1 previamente submetidos a TAR, em que o teste diagnóstico de resistência genotípica revela não existir MARs ao darunavir (por exemplo V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), e ARN do VIH-1 > 1.000 cópias/ml, no nível basal. A análise de eficácia é baseada nas 48 semanas de tratamento (ver tabela abaixo). Ambos os grupos utilizaram um regime de suporte otimizado (OBR) de ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Resultados	Darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia + OBR N=294	Darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia + OBR N=296	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Valores iniciais de ARN do VIH-1 (cópias/ml)	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)
Valores iniciais número de células CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /l)	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
≥ 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
< 100	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Com subtipo VIH-1 Tipo B	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo AE	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Tipo C	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Outros <sup>c</sup>			
Média da variação do número de células	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

CD4+ em relação aos valores iniciais ( $\times 10^6/l$ ) <sup>e</sup>			
---	--	--	--

a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

b Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

c Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, e CRF06\_CPX

d Diferença das médias

e Última observação feita no seguimento da imputação

Às 48 semanas, a resposta virológica, definida como a percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN de VIH-1 < 50 cópias/ml, em tratamento com darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, demonstrou não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%), quando comparado com darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em ambas as populações IDT e EP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes previamente submetidos a TAR, não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN de VIH-1  $\geq 100.000$  cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células  $\times 10^6/l$  (ver secções 4.2 e 4.4). Dados limitados estão disponíveis para doentes com VIH de subtipo diferente de B.

O POWER 1 e o POWER 2 são ensaios aleatorizados, controlados, que comparam Darunavir administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia) com um grupo controlo a receber um regime de IP(s) selecionado pelo investigador em doentes infetados pelo VIH-1, que falharam previamente mais do que um regime contendo 1 IP. Um OBR consistindo em, pelo menos, 2 NRTIs com ou sem enfuvirtida (ENF) foi usado em ambos os ensaios.

O quadro a seguir apresenta os dados de eficácia das análises realizadas às 48 semanas e às 96 semanas, dos ensaios agrupados POWER 1 e POWER 2.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Dados agrupados do POWER 1 e do POWER 2						
Resultados	Semana 48			Semana 96		
	Darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia n=131	Controlo n=124	Diferença entre tratamentos	Darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia n=131	Controlo n=124	Diferença entre tratamentos
ARN de VIH-1 < 50 cópias/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

b Imputação a LOCF (considerada a última observação efetuada).

c Intervalos de confiança de 95%.

A análise dos dados durante 96 semanas de tratamento nos ensaios POWER mostrou eficácia antirretroviral e benefício imunológico mantido.

Dos 59 doentes que responderam com supressão viral completa (< 50 cópias/ml) na semana 48, 47 doentes (80% dos que responderam na semana 48) continuavam com supressão virológica completa na semana 96.

Genótipo ou fenótipo iniciais e resultados virológicos

O genótipo e a FC do darunavir no nível basal (mudança na suscetibilidade relativa para referência) demonstraram ser fatores preditivos do resultado virológico.

Proporção (%) de doentes com resposta (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml à semana 24) a Darunavir administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia) segundo genótipo inicial<sup>a</sup> e valores iniciais da FC do darunavir e pela utilização de enfuvirtida (ENF): Segundo a análise dos ensaios POWER e DUET.

Resposta (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml à semana 24) % , n/N	Número de mutações no nível basal <sup>a</sup>				FC DRV no nível basal <sup>b</sup>			
	Todos os intervalos	0-2	3	≥ 4	Todos os intervalos	≤ 10	10-40	> 40
Todos os doentes	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
Doentes sem Utilização de/com experiência prévia	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

com ENF <sup>c</sup>								
Doentes com utilização de e sem experiência prévia com ENF <sup>d</sup>	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 Número de mutações da lista de mutações associadas com uma diminuição da resposta a Darunavir /ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V ou L89V)

b variação da EC50 (FC)

c “Doentes sem utilização de/com experiência prévia com ENF”, são doentes que não utilizaram ENF ou que utilizaram ENF, mas não pela primeira vez

d “Indivíduos com utilização de e sem experiência prévia com ENF”, são doentes que utilizaram ENF pela primeira vez

#### Doentes pediátricos

Para obter os resultados dos ensaios clínicos realizados em doentes pediátricos sem TAR prévia com idades entre os 12 e 17 anos, ver o Resumo das Características do Medicamento das outras dosagens e/ou formas farmacêuticas de darunavir.

#### Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR com idades entre 6 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 20 kg

O estudo DELPHI é um ensaio aberto de Fase II que avalia a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir com uma baixa dose de ritonavir, em 80 doentes pediátricos com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal, infetados por VIH-1 e sujeitos previamente a TAR. Estes doentes receberam tratamento com darunavir/ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 4.2 para recomendações de dose por peso corporal). A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral plasmática, ARN do VIH, de pelo menos 1,0 log<sub>10</sub> em relação aos valores no nível basal.

Neste estudo, os doentes que estiveram em risco de descontinuar o tratamento devido à intolerância da solução oral de ritonavir (por exemplo, aversão ao sabor) foram autorizados a trocar para a formulação das cápsulas. Dos 44 doentes que estavam a tomar a solução oral de ritonavir, 27 trocaram para a formulação de 100 mg cápsulas e ultrapassaram a dose de ritonavir com base no peso corporal sem alterações observadas na segurança.

<b>DELPHI</b>	
Resultados à semana 48	Darunavir/ritonavir N=80
ARN do VIH < 50 cópias/mla	47,5% (38)
Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores no nível basalb	147

a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.

b Aos doentes que não completaram o tratamento é imputada falência: aos doentes que suspenderam prematuramente o tratamento é imputada uma alteração igual a 0.

De acordo com o algoritmo TLOVR falência não virológica censurada, 24 (30,0%) doentes tiveram falência virológica dos quais 17 (21,3%) doentes tiveram recaída virológica e 7 (8,8%) doentes foram não respondedores.

#### Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR com idades entre os 3 e < 6 anos

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

A farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir/ritonavir duas vezes por dia em combinação com outros agentes antirretrovirais em 21 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 10 kg a < 20 kg de peso corporal, foi avaliada num ensaio aberto de Fase II, ARIEL. Os doentes receberam um regime de tratamento baseado no seu peso corporal, duas vezes por dia, os doentes com 10 kg a < 15 kg receberam darunavir/ritonavir, 25/3 mg/kg, duas vezes por dia, e doentes com 15 kg a < 20 kg receberam darunavir/ritonavir, 375/50 mg, duas vezes por dia. Na semana 48, a resposta virológica, definida como a percentagem de doentes com carga viral plasmática < 50 cópias/ml de ARN do VIH, foi avaliada em 16 doentes pediátricos, com 15 kg a < 20 kg e em 5 doentes pediátricos com 10 kg a < 15 kg, a receber darunavir/ritonavir em combinação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 4.2 para recomendações de dose por peso corporal).

ARIEL		
Resultados à semana 48	Darunavir/ritonavir	
	10 kg a < 15 kg N=5	15 kg a < 20 kg N=16
ARN do VIH < 50 cópias/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Alteração da percentagem de células CD4+ em relação aos valores do nível basal	4	4
Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores no nível basal <sup>b</sup>	16	241

a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.

b NC=F

Os dados de eficácia em doentes pediátricos com peso inferior a 15 kg são limitados e não pode ser feita uma recomendação de dose.

#### Gravidez e pós-parto

Darunavir/ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia ou 800/100 mg uma vez por dia) em combinação com um regime de base foi avaliado num ensaio clínico com 36 mulheres grávidas (18 em cada braço) durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, e pós-parto. A resposta virológica foi preservada ao longo do período do estudo em ambos os braços. Não ocorreram transmissões de mãe para filho nos recém nascidos dos 31 indivíduos que permaneceram com tratamento antirretrovírico durante o parto. Não foram identificados novos acontecimentos de segurança clinicamente relevantes em comparação com o perfil de segurança já conhecido de darunavir/ritonavir em adultos infetados pelo VIH-1 (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Avaliaram-se as propriedades farmacocinéticas do darunavir, coadministrado com ritonavir, em voluntários saudáveis adultos e em doentes infetados por VIH-1. A exposição ao darunavir foi maior nos doentes infetados por VIH-1 do que em indivíduos saudáveis. O aumento da exposição ao darunavir em doentes infetados por VIH-1 comparativamente com indivíduos saudáveis poderá ser explicado pela presença de concentrações mais elevadas da  $\alpha 1$  glicoproteína ácida (AGPA) em doentes com infeção por VIH-1, resultando numa maior ligação do darunavir à AAG plasmática, e consequentemente, em maiores concentrações plasmáticas.

O darunavir é metabolizado principalmente pelo CYP3A. O ritonavir inibem o CYP3A, aumentando, assim, consideravelmente as concentrações plasmáticas do darunavir.

### Absorção

O darunavir foi rapidamente absorvido após administração oral. A concentração plasmática máxima de darunavir, na presença de uma dose baixa de ritonavir, é geralmente atingida no período de 2,5-4,0 horas.

A biodisponibilidade oral absoluta de uma dose única de 600 mg de darunavir em monoterapia foi de aproximadamente 37%, aumentando para cerca de 82% na presença de 100 mg, duas vezes por dia, de ritonavir. O efeito de potenciação global da farmacocinética pelo ritonavir traduziu-se por um aumento de cerca de 14 vezes na exposição sistémica ao darunavir quando se administrou por via oral uma dose única de 600 mg de darunavir, em associação com ritonavir numa dose de 100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4).

Quando administrado sem alimentos, a biodisponibilidade relativa do darunavir em presença de uma dose baixa de ritonavir é 30 % inferior à registada quando o fármaco é administrado com alimentos. Consequentemente, o Darunavir Farmoz comprimidos revestidos por película deve ser tomado com ritonavir e com alimentos. O tipo de alimentos não afeta a exposição ao darunavir.

#### Distribuição

A ligação do darunavir às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%. O darunavir liga-se principalmente à  $\alpha 1$  glicoproteína ácida plasmática.

Após administração intravenosa, o volume de distribuição de darunavir isolado foi de  $88,1 \pm 59,0$  l (média  $\pm$  DP) e aumentou para  $131 \pm 49,9$  l (média  $\pm$  DP), na presença de 100 mg de ritonavir, administrado duas vezes ao dia.

#### Biotransformação

As experiências *in vitro* com microssomas hepáticos humanos (HLMs) indicam que o darunavir sofre principalmente um metabolismo oxidativo. O darunavir é amplamente metabolizado pelo sistema CYP hepático e quase exclusivamente pela isoenzima CYP3A4. Um ensaio realizado com  $^{14}\text{C}$ -darunavir em voluntários saudáveis revelou que a maioria da radioatividade presente no plasma após uma dose única de 400/100 mg de darunavir com ritonavir foi devida ao fármaco original. Foram identificados pelo menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir no homem; todos estes metabolitos revelaram uma atividade pelo menos 10 vezes inferior à atividade do darunavir contra o VIH de tipo selvagem.

#### Eliminação

Após a administração de uma dose de 400/100 mg de  $^{14}\text{C}$ -darunavir com ritonavir, foram recuperados nas fezes e urina, respetivamente, cerca de 79,5% e 13,9% da dose de  $^{14}\text{C}$  - darunavir administrada. O darunavir inalterado correspondeu a cerca de 41,2% e 7,7% da dose administrada, detetada nas fezes e na urina, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do darunavir foi de aproximadamente 15 horas quando associado ao ritonavir.

A depuração intravenosa do darunavir em monoterapia (150 mg) e em presença de uma dose baixa de ritonavir foi de 32,8 l/h e 5,9 l/h, respetivamente.

#### Populações especiais

##### População pediátrica

A farmacocinética de darunavir em associação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 74 doentes pediátricos sujeitos previamente a TAR, com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal demonstrou que as doses administradas de darunavir /ritonavir com base no peso corporal resultaram em exposições a darunavir comparáveis às observadas em adultos com as doses de darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 14 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 15 kg a < 20 kg de peso corporal, mostrou que doses baseadas no peso corporal resultaram numa exposição de darunavir comparável à alcançada em adultos a receber darunavir /ritonavir 600/100 mg, duas vezes ao dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 12 doentes pediátricos sem TAR prévia, com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg mostrou que darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, originou uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia. Assim, pode ser utilizada a mesma dose diária, de uma vez por dia, nos adolescentes previamente tratados com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg sem mutações associadas a resistência ao darunavir (DRV-MARs)\* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+  $\geq 100$  células  $\times 10^6/l$  (ver secção 4.2).

\* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 10 doentes pediátricos com experiência prévia em TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com peso corporal de 14 a < 20 kg, mostrou que doses em função do peso corporal, originaram uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia (ver secção 4.2). Além disso, a modelagem farmacocinética e a simulação de exposições a darunavir em doentes pediátricos, em idades compreendidas entre os 3 e < 18 anos, confirmaram as exposições a darunavir conforme observado nos estudos clínicos e, permitiram a identificação dos regimes posológicos de darunavir/ritonavir, uma vez por dia, em função do peso corporal, para doentes pediátricos com pelo menos 15 kg de peso corporal, quer sem experiência prévia em TAR ou com experiência prévia em TAR sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV MARs)\* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+  $\geq 100$  células  $\times 10^6/l$  (ver secção 4.2).

\* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

#### Idosos

Uma análise farmacocinética da população em doentes infetados por VIH revelou que a farmacocinética de darunavir não apresenta diferenças consideráveis nos limites etários avaliados (18 a 75 anos) de doentes com infeção por VIH (n=12, idade  $\geq 65$ ) (ver secção 4.4). Contudo, apenas dados limitados estavam disponíveis em doentes com mais de 65 anos de idade.

#### Sexo

Uma análise farmacocinética da população revelou que a exposição ao darunavir é ligeiramente superior (16,8%) nas mulheres com infeção por VIH do que nos homens. Esta diferença não é clinicamente relevante.

#### Compromisso renal

Os resultados de um estudo de equilíbrio de massas realizado com  $^{14}C$ -darunavir com ritonavir revelaram que cerca de 7,7% da dose administrada de darunavir são excretados na urina sob a forma inalterada.

Embora o darunavir não tenha sido estudado em doentes com compromisso renal, uma análise farmacocinética da população revelou que a farmacocinética do darunavir não foi significativamente afetada nos doentes com compromisso renal moderado (CrCl entre 30- 60 ml/min., n=20) infetados por VIH (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Compromisso hepático

O darunavir é essencialmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Num estudo de dose múltipla com darunavir, administrado em associação com ritonavir (600/100 mg) duas vezes ao dia, foi demonstrado que

as concentrações plasmáticas totais de darunavir, em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh, n=8) e moderado (Classe B de Child-Pugh, n=8), foram comparáveis com os parâmetros de indivíduos saudáveis. No entanto, as concentrações de darunavir não ligado foram aproximadamente 55% (Classe A de Child-Pugh) e 100% (Classe B de Child-Pugh) mais elevadas, respetivamente. Desconhece-se a importância clínica deste aumento, portanto, deve utilizar-se darunavir com cuidado em tais doentes. O efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do darunavir não foi estudado (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

#### Gravidez e pós-parto

A exposição a darunavir total e ritonavir após a toma de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia e darunavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico foi geralmente mais baixa durante a gravidez em comparação com o pós-parto. Contudo, para darunavir não ligado (i.e. livre), os parâmetros farmacocinéticos foram menos reduzidos durante a gravidez em comparação com o pós-parto, devido a um aumento da fração não ligada de darunavir durante a gravidez em comparação com o pós-parto.

<b>Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto</b>			
<b>Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)</b>	<b>Segundo trimestre de gravidez (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Terceiro trimestre de gravidez (n=12)</b>	<b>Pós-parto (6-12 semanas) (n=12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2581 ± 2216

<sup>a</sup> n=11 para AUC<sub>12h</sub>

<b>Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto</b>			
<b>Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)</b>	<b>Segundo trimestre de gravidez (n=17)</b>	<b>Terceiro trimestre de gravidez (n=15)</b>	<b>Pós-parto (6-12 semanas) (n=16)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 600/100 duas vezes por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> e C<sub>min</sub> para darunavir total foram 28%, 26% e 26% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> e C<sub>min</sub> para darunavir total foram 18%, 16% inferiores e 2% superiores, respetivamente, em comparação com pós-parto.

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> e C<sub>min</sub> para darunavir total foram 33%, 31% e 30% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez,

os valores de  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  para darunavir total foram 29%, 32% e 50% inferior, respetivamente, em comparação com pós-parto.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos de toxicologia animal, com níveis de exposição até aos níveis de exposição dos ensaios, utilizando darunavir em monoterapia, no ratinho, rato e cão, e em associação com ritonavir no rato e no cão.

Nos estudos de toxicologia de dose repetida realizados em ratinhos, ratos e cães, o tratamento com darunavir exerceu apenas efeitos limitados. Nos roedores, os órgãos alvo identificados foram o sistema hematopoiético, o sistema de coagulação sanguínea, o fígado e a tiroide. Foi observada uma redução variável, mas limitada, dos parâmetros relacionados com os eritrócitos, para além de aumento do tempo parcial da tromboplastina ativada.

Foram observadas alterações no fígado (hipertrofia dos hepatócitos, vacuolação, aumento das enzimas hepáticas) e na tiroide (hipertrofia folicular). No rato, a associação de darunavir com ritonavir conduziu a um pequeno aumento do efeito nos parâmetros da série eritroide, fígado e tiroide e aumento na incidência de fibrose dos ilhéus pancreáticos (apenas em ratos machos), quando comparado com o tratamento com darunavir isolado. No cão, não foram identificados achados de toxicidade major ou órgãos alvo até exposições equivalentes à exposição clínica correspondente à dose recomendada.

Num estudo efetuado no rato, o número de corpos luteínicos e implantações uterinas diminuíram, na presença de toxicidade materna. Contudo, não se observaram efeitos sobre o acasalamento ou fertilidade durante o tratamento com darunavir em doses máximas de 1.000 mg/kg/dia e com níveis de exposição inferiores ( $AUC = 0,5$  vezes) aos registados no homem na dose clinicamente recomendada. Até aos mesmos níveis posológicos, não se detetou teratogenicidade no rato e no coelho tratados com darunavir em monoterapia nem no ratinho tratado em associação com ritonavir. Os níveis de exposição foram inferiores aos registados no homem com a dose clínica recomendada. Uma avaliação do desenvolvimento pré- e pós natal no rato revelou que o darunavir, com e sem ritonavir, provocou uma redução transitória do aumento de peso corporal das crias pré-desmame e houve um pequeno atraso na abertura dos olhos e ouvidos. O darunavir em associação com ritonavir provocou uma redução do número de cachorros que demonstraram resposta ao 15º dia de aleitamento e reduziu a sobrevivência dos cachorros, no período de aleitamento. Estes efeitos podem ser secundários à exposição dos cachorros ao fármaco, via leite e/ou toxicidade materna. A administração do darunavir em monoterapia ou em associação com ritonavir não afetou as funções após desmame. Foi observado um aumento da mortalidade e convulsões, em alguns ratos juvenis que receberam darunavir até aos 23 a 26 dias de idade. As exposições no plasma, fígado e cérebro foram consideravelmente maiores do que em ratos adultos após doses comparáveis em mg/kg entre os 5 e 11 dias de idade. Após o dia 23 de idade, a exposição foi comparável à dos ratos adultos. O aumento de exposição foi provável pelo menos em parte devida à imaturidade do sistema enzimático metabolizante de fármacos em ratos juvenis. Nenhuma mortalidade relacionada com o tratamento se observou em ratos juvenis que receberam doses de 1.000 mg/kg de darunavir (dose única) no dia 26 de idade ou com a dose de 500 mg/kg (dose repetida) do dia 23 ao dia 50 de idade e as exposições e perfis de toxicidade foram comparáveis aos observados em ratos adultos.

O darunavir com dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade, devido a incertezas nos graus de desenvolvimento da barreira hematoencefálica e das enzimas hepáticas no ser humano.

O potencial de carcinogenicidade do darunavir foi avaliado através da administração por

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

intubação oral em ratinhos e ratos até 104 semanas. Foram administradas doses diárias de 150, 450 e 1.000 mg/kg aos ratinhos e de 50, 150 e 500 mg/kg aos ratos. Foram observados aumentos, relacionados com a dose, das incidências de adenomas e carcinomas hepatocelulares em machos e fêmeas de ambas as espécies. Verificou-se a ocorrência de adenomas das células foliculares da tiroide nos ratos machos. A administração de darunavir não provocou um aumento estatisticamente significativo na incidência de qualquer outro neoplasma benigno ou maligno em ratinhos ou ratos. Os tumores hepatocelulares e da tiroide observados em roedores são considerados de pouca relevância para o Homem. A administração repetida de darunavir em ratos causou indução das enzimas hepáticas microsossomais e aumentou a eliminação da hormona da tiroide, o que predispõe os ratos, mas não o Homem, a neoplasmas da tiroide. Nas doses testadas mais elevadas, as exposições sistêmicas ao darunavir (baseadas na AUC) foram entre 0,4 e 0,7 vezes (ratinhos) e 0,7 e 1 vez (ratos) em relação às observadas no Homem, nas doses terapêuticas recomendadas.

Foram observadas alterações renais nos ratinhos (nefrose) e ratos (nefropatia crónica progressiva), após 2 anos de administração de darunavir a exposições iguais ou inferiores à do Homem.

O darunavir não foi mutagénico ou genotóxico na bateria de ensaios in vitro e in vivo, incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames), aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste do micronúcleo in vivo no ratinho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Sílica coloidal anidra

Celulose microcristalina siliciada

Crospovidona

Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido:

Álcool poli(vinílico) - parcialmente hidrolisado

Macrogol

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

<Após abertura os comprimidos deverão ser utilizados no prazo de 90 dias.>

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagens blister de PVC/Alumínio/OPA-Alumínio contendo 10, 30, 60, 90, 120, ou 180 comprimidos.

<Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE), com fecho de polipropileno (PP), resistente à abertura por crianças, com excicante de sílica gel contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos por película. Embalagem de um frasco.>

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**