

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

1. NOME DO MEDICAMENTO

Darunavir Farmoz 400 mg comprimidos revestidos por película

Darunavir Farmoz 800 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Darunavir Farmoz 400 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de darunavir.

Darunavir Farmoz 800 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Darunavir Farmoz 400 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 “4”.

Darunavir Farmoz 800 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 “7”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Darunavir Farmoz 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).

Darunavir Farmoz coadministrado com cobicistate é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana 1 (VIH-1) em doentes adultos (ver secção 4.2).

Darunavir Farmoz 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser usado para obter regimes de dose adequados para o tratamento da infeção por VIH-1 em adultos e doentes pediátricos com idades a partir dos 3 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg que:

- não tenham recebido terapêutica antirretroviral (TAR) prévia (ver secção 4.2).
- tenham sido previamente submetidos a TAR, que não tenham desenvolvido 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 células CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/l$. Quando se decide iniciar o tratamento com Darunavir Farmoz nos doentes previamente submetidos a TAR, o teste de genotipagem deve orientar a utilização de Darunavir Farmoz (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 Farmoz, os doentes devem ser

aconselhados a não alterar a dose, a forma de apresentação ou descontinuar o tratamento sem indicação do prestador de cuidados de saúde.

O perfil de interação do darunavir depende se o ritonavir ou o cobicistate são utilizados como potenciadores farmacocinéticos. O darunavir pode, portanto, ter diferentes contraindicações e recomendações para medicamentos concomitantes, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir ou cobicistate (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Posologia

Darunavir Farnoz deve ser sempre administrado oralmente com cobicistate ou 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 cobicistate ou ritonavir, conforme apropriado, antes de instituir uma terapêutica com Darunavir Farnoz. O cobicistate não está indicado em regimes de duas vezes por dia ou na população pediátrica.

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 sem TAR prévia

O regime de dose recomendado é de 800 mg, uma vez por dia, administrada com cobicistate 150 mg, uma vez por dia, ou com ritonavir 100 mg, uma vez por dia, tomado com alimentos. Darunavir Farnoz 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia.

Doentes adultos previamente submetidos a TAR

Os regimes de dose recomendados são os seguintes:

- Nos doentes previamente submetidos a TAR, que não tenham desenvolvido 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 células CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/l$ (ver secção 4.1), pode ser utilizado um regime de dose de 800 mg, uma vez por dia, administrado com cobicistate 150 mg, uma vez por dia, ou ritonavir 100 mg, uma vez por dia e com alimentos. Darunavir Farnoz 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia.
- Em todos os outros doentes previamente submetidos a TAR ou no caso do teste de genotipagem do VIH-1 não estar disponível, o regime de dose recomendado é 600 mg, duas vezes por dia, tomado com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia e com alimentos. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Farnoz 600 mg comprimidos e/ou outras dosagens de darunavir comprimidos.

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

Doentes pediátricos sem TAR prévia (idades entre os 3 e 17 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg):

O regime de dose recomendado é de 800 mg, uma vez por dia, com ritonavir 100 mg, uma vez por dia, e com alimentos. Ainda não foi estabelecida a dose de cobicistate a utilizar com Darunavir Farnoz, em crianças com menos de 18 anos de idade.

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR (idades entre os 3 e 17 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg):

Ainda não foi estabelecida a dose de cobicistate a utilizar com Darunavir Farnoz, em crianças com menos de 18 anos de idade.

Os regimes de dose recomendados são os seguintes:

- Nos doentes previamente submetidos a TAR, sem DRV-MARs* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células x $10^6/l$ (ver secção 4.1), pode ser utilizada uma dose de 800 mg, uma vez por dia, administrado com ritonavir 100 mg, uma vez por dia e com alimentos. Darunavir Farmoz 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia.
- Para todos os outros doentes previamente submetidos a TAR ou no caso de o teste de genotipagem do VIH-1 não estar disponível, o regime de dose recomendado consta do Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Farmoz 600 mg comprimidos e/ou outras dosagens de darunavir comprimidos.

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

Aconselhamento relativo à omissão de doses

Se uma dose diária de Darunavir Farmoz e/ou cobicistate ou ritonavir é omitida durante 12 horas após a hora em que habitualmente é tomado, deve recomendar-se ao doente que tome a dose prescrita de Darunavir Farmoz e cobicistate ou ritonavir, com alimentos, assim que for possível. Se é verificado que o doente não tomou a dose habitual passadas mais do que 12 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 darunavir na presença de cobicistate ou ritonavir e no intervalo de administração recomendado de aproximadamente 24 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 para darunavir/ritonavir em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2). O cobicistate não foi estudado em doentes a receber diálise, pelo que não podem ser efetuadas recomendações para o uso de darunavir/cobicistate nestes doentes.

O cobicistate inibe a secreção tubular de creatinina e pode provocar aumentos ligeiros na creatinina sérica e diminuições ligeiras na depuração de creatinina. Assim, a utilização da depuração de creatinina como uma estimativa da capacidade de eliminação renal pode ser enganosa. O cobicistate, como potenciador farmacocinético de darunavir não deve, portanto, ser iniciado em doentes com depuração de creatinina inferior a 70 ml/min, se qualquer dos agentes coadministrados requerer ajuste de dose com base na depuração de creatinina: i.e. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato, fosfato ou succinato) ou adefovir dipovoxil.

Para mais informação sobre o cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

População pediátrica

Darunavir Farmoz não deve ser utilizado em doentes pediátricos com idade inferior a 3 anos ou peso corporal inferior a 15 kg (ver secções 4.4. e 5.3).

Doentes pediátricos sem TAR prévia (idades entre 3 e 17 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg)
O regime posológico recomendado é de 800 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia, tomado com alimentos.

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR (idades entre 3 e 17 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg)

Em doentes submetidos previamente a TAR que não tenham DRV-MARs* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ \geq 100 células x 10⁶/l, pode ser utilizada uma posologia de 800 mg, uma vez por dia, com ritonavir 100 mg uma vez por dia, tomado com alimentos.

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

Para recomendações de dose em crianças, ver o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Farmoz 600 mg comprimidos ou das outras dosagens e/ou formas farmacêuticas de darunavir.

A dose de cobicistate a ser utilizada com Darunavir Farmoz não foi estabelecida para esta população de doentes.

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).

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir (ver secções 4.4 e 5.2). Portanto, a terapêutica com Darunavir Farmoz / cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com Darunavir Farmoz /cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.4 e 4.6). Darunavir Farmoz /ritonavir pode ser considerado como alternativa.

Modo de administração

Os doentes devem ser instruídos a tomar Darunavir Farmoz com cobicistate ou 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).

Tratamento concomitante com qualquer um dos seguintes medicamentos devido à redução prevista das concentrações plasmáticas de darunavir, ritonavir e cobicistate e, à potencial perda de efeito terapêutico (ver secções 4.4 e 4.5).

Aplicável ao darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate:

- O medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.5).
- Os fortes indutores do CYP3A, a rifampicina e preparações à base de plantas contendo

hipericão (*Hypericum perforatum*). É expectável que a administração concomitante reduza as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir e cobicistate, o que poderia levar à perda de efeito terapêutico e ao possível desenvolvimento de resistência (ver secções 4.4 e 4.5).

Aplicável ao darunavir potenciado com cobicistate, e não potenciado com ritonavir:

- O darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível para a indução do CYP3A, do que darunavir potenciado com ritonavir. O uso concomitante com indutores fortes do CYP3A é contraindicado, uma vez que estes podem reduzir a exposição a cobicistate e a darunavir levando à perda de efeito terapêutico. Os indutores fortes do CYP3A incluem, por exemplo, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (ver secções 4.4 e 4.5).

O darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate inibe a eliminação das substâncias ativas cuja depuração está altamente dependente do CYP3A, resultando num aumento da exposição ao medicamento coadministrado. Portanto, o tratamento concomitante com esses medicamentos, para os quais as elevadas concentrações plasmáticas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais, está contraindicado (aplica-se a darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate). 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)
- dabigatran, 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 400 mg ou 800 mg deve ser sempre administrado por via oral com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir, como potenciador farmacocinético 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 cobicistate ou ritonavir, conforme apropriado.

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 recomendada a alteração da dose de

cobicistate ou 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 Farmoz 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 ≥ 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 ≥ 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).

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia durante o segundo e terceiro trimestres demonstrou resultar numa baixa exposição a darunavir com uma redução de aproximadamente 90% dos níveis de C_{min} (ver secção 5.2). Os níveis de cobicistate diminuem e podem não fornecer uma potenciação suficiente. A redução substancial da exposição a darunavir pode resultar numa falha virológica e num risco aumentado de transmissão da infeção por VIH da mãe para o filho. Portanto, a terapêutica com Darunavir Farmoz /cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com Darunavir Farmoz /cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.6). Darunavir Farmoz administrado com baixas doses de ritonavir pode ser considerado como alternativa.

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 Sistémicos) e de síndrome de Steven-Johnson e, durante a experiência pós-comercialização, casos de necrose epidérmica tóxica e pustulose exantematosa aguda generalizada. Darunavir/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 + raltegravir comparativamente aos doentes que foram tratados com darunavir 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/ritonavir. 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 cobicistate ou uma baixa dose de 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 cobicistate ou 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 cobicistate ou 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 Farmoz 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). O cobicistate não foi estudado em doentes a receber diálise, pelo que não podem ser efetuadas recomendações sobre a utilização de darunavir/cobicistate nestes doentes (ver secção 4.2).

O cobicistate demonstrou diminuir a depuração estimada da creatinina devido a inibição da secreção tubular de creatinina. Este deve ser tido em consideração se darunavir com cobicistate for administrado a doentes nos quais a depuração estimada da creatinina é utilizada para ajustes de doses de medicamentos administrados concomitantemente (ver secção 4.2 e o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate).

Atualmente os dados disponíveis são insuficientes para determinar se a administração concomitante de disoproxil tenofovir e cobicistate está associada a um risco mais elevado de reações adversas renais, em comparação com regimes que incluam disoproxil tenofovir sem cobicistate.

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

Dos estudos de interação, vários foram realizados com darunavir em doses mais baixas do que as recomendadas. Os efeitos nos medicamentos coadministrados podem desta forma estar subestimados e poderá ser necessário uma monitorização clínica da segurança. Para informação mais completa sobre interações com outros medicamentos, ver secção 4.5.

Potenciador farmacocinético e medicamentos concomitantes

O darunavir tem diferentes perfis de interação, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir ou cobicistate:

- O darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível para a indução do CYP3A: a utilização concomitante de darunavir/cobicistate e indutores fortes do CYP3A está por isso contraindicada (ver secção 4.3), e não é recomendada a utilização concomitante com indutores fracos a moderados do CYP3A (ver secção 4.5). A utilização concomitante de darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistate com lopinavir/ritonavir, rifampicina e produtos à base de plantas que contenham hipericão, *Hypericum perforatum*, é contraindicada (ver secção 4.5).
- Ao contrário de ritonavir, o cobicistate não tem efeito indutor sobre as enzimas ou as proteínas de transporte (ver secção 4.5). Se substituir o fármaco potenciador de ritonavir para cobicistate, é necessária precaução durante as duas primeiras semanas de tratamento com darunavir/cobicistate, especialmente se doses de quaisquer medicamentos administrados concomitantemente foram tituladas ou ajustadas durante a utilização de ritonavir como fármaco potenciador. Nestes casos, poderá ser necessária uma redução da dose do medicamento coadministrado.

A associação de efavirenz com darunavir 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. Consultar o Resumo das Características do Medicamento Darunovir Farmoz 600 mg comprimidos (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

O perfil de interação do darunavir pode variar dependendo se é utilizado o ritonavir ou o cobicistate como fármacos indutores. As recomendações dadas para a utilização concomitante de darunavir e outros medicamentos podem por isso variar dependendo se darunavir é potenciado com ritonavir ou com cobicistate (ver secções 4.3 e 4.4), e é também necessária precaução durante o primeiro tempo de tratamento, se se substituir o fármaco potenciador de ritonavir para cobicistate (ver secção 4.4).

Medicamentos que afetam a exposição darunavir (ritonavir como fármaco potenciador)

O darunavir e o ritonavir são metabolizados pelo CYP3A. É expectável que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A aumentem a depuração do darunavir e do ritonavir, o que resulta na diminuição das concentrações plasmáticas destes compostos, e consequentemente de darunavir, levando à perda de efeito terapêutico e ao desenvolvimento de possíveis resistências (ver secções 4.3 e 4.4). Entre os indutores do CYP3A que estão contraindicados incluem-se a rifampicina, o hipericão e o lopinavir.

A administração concomitante de darunavir e ritonavir com outros medicamentos que inibem o CYP3A pode diminuir a depuração de darunavir e de ritonavir, o que pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir. A administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A não é recomendada e é necessária precaução para as interações descritas na tabela de interação que se encontra abaixo (ex.: indinavir, antifúngicos azóis, tais como o clotrimazol).

Medicamentos que afetam a exposição a darunavir (cobicistate como fármaco potenciador)

O darunavir e o cobicistate são metabolizados pelo CYP3A, e a administração concomitante com indutores do CYP3A pode resultar em exposições plasmáticas subterapêuticas ao darunavir. O darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível à indução do CYP3A, do que darunavir potenciado com ritonavir: a utilização concomitante de darunavir/cobicistate com medicamentos que sejam indutores fortes do CYP3A (ex.: hipericão, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) está contraindicada (ver secção 4.3). A administração concomitante de darunavir/cobicistate com indutores fracos a moderados do CYP3A (ex.: efavirenz, etravirina, nevirapina, boceprevir, fluticasona e bosentano) não é recomendada (ver tabela de

interações abaixo).

À administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4, aplicam-se as mesmas recomendações independentemente de darunavir ser potenciado com ritonavir ou com cobicistate (ver secção acima).

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 potenciar ou prolongar os respetivos efeitos terapêuticos e reações adversas.

O darunavir, 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 só pode ser administrado em associação com um 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 e 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 podem ser afetados por darunavir potenciado com cobicistate

As recomendações para darunavir potenciado com ritonavir são também adequadas para darunavir potenciado com cobicistate, em relação a substratos do CYP3A4, CYP2D6, glicoproteína-P, OATP1B1 e OATP1B3 (ver contraindicações e recomendações apresentadas na secção anterior). O cobicistate 150 mg, administrado com darunavir 800 mg, uma vez por dia, melhora os parâmetros farmacocinéticos de darunavir de uma maneira comparável ao ritonavir (ver secção 5.2).

Ao contrário de ritonavir, o cobicistate não induz a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou UGT1A1. Para mais informações sobre cobicistate, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Tabela de interações

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

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.

O perfil de interação do darunavir depende se é utilizado o ritonavir ou o cobicistate como potenciador farmacocinético. Portanto, o darunavir pode ter diferentes recomendações para medicamentos concomitantes, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir ou cobicistate. Não foram realizados estudos de interação de darunavir potenciado com cobicistate pelo que não aparecem na tabela. Aplicam-se as mesmas recomendações, a menos que especificamente indicado. Para mais informações sobre cobicistate, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Interações entre darunavir e 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").

Quando as recomendações são diferentes, é especificada na tabela abaixo qual o potenciador farmacocinético específico. Quando a recomendação é a mesma para darunavir quando coadministrado com uma dose baixa de ritonavir ou cobicistate, o termo "darunavir potenciado" é utilizado.

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 Farmoz relativamente a via de metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas no que se refere à coadministração.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Alteração geométrica média (%)	Recomendações para coadministração
ANTIRRETROVIRAIS PARA O VIH		
Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Utilizando comparações de estudo cruzadas para dados farmacocinéticos históricos	Darunavir potenciado 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 potenciado e raltegravir podem ser utilizados sem ajustes de dose.
Análogos nucleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)		
Didanosina 400 mg, uma vez por dia	didanosina AUC ↓ 9% didanosina C _{min} ND didanosina C _{máx} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{máx} ↔	Darunavir potenciado e didanosina podem ser utilizados, 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 potenciado, com alimentos.
Tenofovir disoproxil 245 mg, uma vez por dia [†]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{máx} ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C _{min} ↑ 24% # darunavir C _{máx} ↑ 16% (↑ tenofovir resultado do efeito no transporte MDR-1 nos túbulos renais)	A monitorização da função renal pode estar indicada quando Darunavir potenciado é coadministrado com tenofovir disoproxil, particularmente em doentes com doença renal ou sistémica, ou em doentes medicados com agentes nefrotóxicos. Darunavir coadministrado com cobicistate reduz a depuração da creatinina. Consulte a secção 4.4, se a depuração da creatinina for utilizada para ajuste da dose de tenofovir disoproxil.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida é 200/10 mg, uma vez por dia, quando utilizada com Darunavir potenciado.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

<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 potenciado.</p>	<p>Darunavir potenciado pode ser utilizado com este NRTI sem ajuste posológico.</p> <p>Darunavir coadministrado com cobicistate reduz a depuração da creatinina. Consulte a secção 4.4, se a depuração da creatinina for utilizada para ajuste da dose de emtricitabina ou lamivudina.</p>
<p>Análogos não nucleos(t)ídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</p>		
<p>Efavirenz 600 mg, uma vez por dia</p>	<p>efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{máx} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C_{min} ↓ 31% # darunavir C_{máx} ↓ 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_{min} 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>A coadministração de Darunavir coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).</p>
<p>Etravirina 100 mg, duas vezes por dia</p>	<p>etravirina AUC ↓ 37% etravirina C_{min} ↓ 49% etravirina C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔</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>A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).</p>
<p>Nevirapina 200 mg, duas vezes por dia</p>	<p>nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C_{min} ↑ 47% nevirapina C_{max} ↑ 18%</p>	<p>A associação de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e nevirapina pode ser utilizada sem ajustes posológicos.</p>

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

	# darunavir: as concentrações foram consistentes com os dados existentes (↑ nevirapina resultado da inibição de CYP3A)	A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).
Rilpivirina 150 mg, uma vez por dia	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C _{min} ↑ 178% rilpivirina C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Darunavir potenciado e rilpivirina podem ser utilizados sem ajustes posológicos.
Inibidores da Protease (IPs) do VIH – sem coadministração adicional de uma dose baixa de ritonavir †		
Atazanavir 300 mg, uma vez por dia	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ 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. 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.	A associação de darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e atazanavir pode ser utilizado sem ajustes posológicos. Darunavir coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).
Indinavir 800 mg, duas vezes por dia	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: comparação de indinavir/ritonavir 800/100 mg, duas vezes por dia vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs.	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. Darunavir coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

	darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com indinavir 800 mg, duas vezes por dia.	coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).
Saquinavir 1.000 mg, duas vezes por dia	<p>#darunavir AUC ↓ 26%</p> <p>#darunavir C_{min} ↓ 42%</p> <p>#darunavir C_{max} ↓ 17%</p> <p>saquinavir AUC ↓ 6%</p> <p>saquinavir C_{min} ↓ 18%</p> <p>saquinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: comparação de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg, duas vezes por dia vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg, duas vezes por dia. 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>Não se recomenda a coadministração de darunavir, associado com uma dose baixa de ritonavir, com saquinavir.</p> <p>Darunavir coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).</p>
Inibidores da Protease (IPs) do VIH – com coadministração de uma dose baixa de ritonavir †		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia	<p>lopinavir AUC ↑ 9%</p> <p>lopinavir C_{min} ↑ 23%</p> <p>lopinavir C_{max} ↓ 2%</p> <p>darunavir AUC ↓ 38% ‡</p> <p>darunavir C_{min} ↓ 51% ‡</p> <p>darunavir C_{max} ↓ 21% ‡</p> <p>lopinavir AUC ↔</p> <p>lopinavir C_{min} ↑ 13%</p> <p>lopinavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>darunavir AUC ↓ 41%</p> <p>darunavir C_{min} ↓ 55%</p> <p>darunavir C_{max} ↓ 21%</p> <p>‡ baseado nos valores de dose não normalizados</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 potenciado e o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3).
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES CCR5		
Maraviroc 150 mg, duas vezes por dia	<p>maraviroc AUC ↑ 305%</p> <p>maraviroc C_{min} ND</p> <p>maraviroc C_{max} ↑ 129%</p> <p>as concentrações de darunavir/ritonavir foram consistentes com os dados existentes.</p>	A dose de maraviroc deve ser de 150 mg, duas vezes por dia quando coadministrado com darunavir potenciado.
ANTAGONISTAS DOS ADRENORECEPTORES- α_1		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Alfuzosina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que o darunavir aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina (inibição do CYP3A)	A coadministração de darunavir potenciado e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3).
ANESTÉSICOS		
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 potenciado pode requerer uma redução da dose de alfentanilo e monitorização para os riscos de depressão respiratória prolongada ou retardada.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémia) Mexiletina Propafenona Amiodarona Bepiridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina	Não foi estudado. É expectável que o darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antiarrítmicos (inibição do CYP3A).	É recomendada precaução e monitorização da concentração terapêutica, se disponível, quando estes antiarrítmicos são administrados concomitantemente com darunavir potenciado. A coadministração de Darunavir potenciado e amiodarona, bepiridilo, dronedarona, , ivabradina, quinidina, ou ranolazina é contraindicada. (ver secção 4.3).
Digoxina 0,4 mg dose única	digoxina AUC ↑ 61% digoxina C_{min} ND digoxina C_{max} ↑ 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 potenciado. 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.
ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina 500 mg, duas vezes por dia	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C_{min} ↑ 174% claritromicina C_{max} ↑ 26%	Deve ter-se precaução quando a claritromicina é associada com darunavir

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

	<p>#darunavir AUC ↓ 13%</p> <p>#darunavir C_{min} ↑ 1%</p> <p>#darunavir C_{max} ↓ 17%</p> <p>Não se detetaram concentrações do metabolito 14-OH-claritromicina, quando associado com darunavir/ritonavir. (↑ claritromicina resultado da inibição do CYP3A e possível inibição da gp)</p>	<p>potenciado.</p> <p>Para recomendações de dose em doentes com compromisso renal, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento da claritromicina.</p>
--	--	---

ANTICOAGULANTES/ INIBIDOR DA AGREGAÇÃO PLAQUETAR

<p>Apixabano</p> <p>Etexilato de dabigatrano</p> <p>Rivaroxabano</p>	<p>Não foi estudado. A coadministração de darunavir potenciado com estes anticoagulantes pode aumentar a concentração do anticoagulante, que pode levar a um risco hemorrágico aumentado. (CYP3A e/ou inibição da gp-P)</p>	<p>A administração de darunavir potenciado com estes anticoagulantes não é recomendada.</p>
<p>Dabigatrano</p> <p>Ticagrelor</p>	<p>Não foi estudado. A coadministração com darunavir potenciado pode levar a um aumento substancial da exposição ao dabigatrano ou ticagrelor.</p>	<p>A administração concomitante de darunavir potenciado com dabigatrano 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).</p>
<p>Varfarina</p>	<p>Não foi estudado. As concentrações de varfarina poderão ser afetadas quando coadministrada com darunavir potenciado.</p>	<p>Recomenda-se monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é associada ao darunavir potenciado.</p>

ANTICONVULSIVANTES

<p>Fenobarbital</p> <p>Fenitoína</p>	<p>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)</p>	<p>Darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em associação com estes medicamentos. A utilização destes medicamentos com darunavir/cobicistate é contraindicada (ver secção 4.3).</p>
--------------------------------------	---	--

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 potenciado e clonazepam.
Carbamazepina 200 mg, duas vezes por dia	<p>carbamazepina AUC ↑ 45%</p> <p>carbamazepina C_{min} ↑ 54%</p> <p>carbamazepina C_{max} ↑ 43%</p> <p>darunavir AUC ↔</p> <p>darunavir C_{min} ↓ 15%</p> <p>darunavir C_{max} ↔</p>	<p>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.</p> <p>A utilização de carbamazepina com darunavir coadministrado com cobicistate é contraindicada (ver secção 4.3).</p>

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

ANTIDEPRESSIVOS		
<p>Paroxetina 20 mg, uma vez por dia</p> <p>Sertralina 50 mg, uma vez por dia</p>	<p>paroxetina AUC ↓ 39%</p> <p>paroxetina C_{min} ↓ 37%</p> <p>paroxetina C_{max} ↓ 36%</p> <p>#darunavir AUC ↔</p> <p>#darunavir C_{min} ↔</p> <p>#darunavir C_{max} ↔</p> <p>sertralina AUC ↓ 49%</p> <p>sertralina C_{min} ↓ 49%</p> <p>sertralina C_{max} ↓ 44%</p> <p>#darunavir AUC ↔</p> <p>#darunavir C_{min} ↓ 6%</p> <p>#darunavir C_{max} ↔</p> <p>Em contraste com os dados com darunavir /ritonavir, darunavir /cobicistate pode aumentar as concentrações plasmáticas destes antidepressivos (inibição CYP2D6 e/ou do CYP3A).</p>	<p>Se os antidepressivos são coadministrados com darunavir potenciado, 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 potenciado devem ser monitorizados para resposta antidepressiva.</p>
<p>Amitriptilina</p> <p>Desipramina</p> <p>Imipramina</p> <p>Nortriptilina</p> <p>Trazodona</p>	<p>A utilização concomitante de darunavir potenciado com estes antidepressivos pode aumentar as concentrações do antidepressivo. (inibição CYP2D6 e/ou da CYP3A)</p>	<p>Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessário ajuste de dose do antidepressivo caso estes antidepressivos sejam utilizados com darunavir potenciado.</p>
ANTIDIABÉTICOS		
<p>Metformina</p>	<p>Não foi estudado. Tendo por base considerações teóricas, é expectável que darunavir coadministrado com cobicistate aumente as concentrações plasmáticas de metformina. (inibição do MATE1)</p>	<p>Recomenda-se monitorização do doente e ajuste da dose de metformina em doentes que estão a tomar darunavir coadministrado com cobicistate. (não aplicável para darunavir coadministrado com ritonavir)</p>
ANTIEMÉTICOS		
<p>Domperidona</p>	<p>Não foi estudado.</p>	<p>A coadministração de darunavir potenciado com domperidona é contraindicada.</p>
ANTIFÚNGICOS		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

ANTIMALÁRICOS		
<p>Arteméter/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 doses em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas</p>	<p>arteméter AUC ↓ 16% arteméter C_{min} ↔ arteméter C_{max} ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% dihidroartemisinina C_{min} ↔ dihidroartemisinina C_{max} ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C_{min} ↑ 126% lumefantrina C_{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13% darunavir C_{max} ↔</p>	<p>A combinação de darunavir potenciado e arteméter/lumefantrina pode ser usada sem ajustes de dose; contudo, devido ao aumento da exposição da lumefantrina, a combinação deve ser utilizada com precaução.</p>
ANTIMICOBACTERIANOS		
<p>Rifampicina Rifapentina</p>	<p>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.</p>	<p>A combinação de rifapentina e darunavir potenciado não está recomendada.</p> <p>Está contraindicada a administração concomitante da associação terapêutica rifampicina e darunavir potenciado (ver secção 4.3).</p>
<p>Rifabutina 150 mg, uma vez em dias alterandos</p>	<p>rifabutina AUC** ↑ 55% rifabutina C_{min} ** ↑ ND rifabutina C_{max} ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** Soma das moléculas ativas da rifabutina (metabólitos da família da substância ativa + metabólito 25-O-desacetilo)</p> <p>O ensaio de interação demonstrou uma exposição sistémica diária comparável, para a rifabutina, entre o tratamento com 300 mg, uma vez</p>	<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>

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

	<p>por dia, sozinho e com 150 mg, uma vez em dias alternados, em associação com darunavir/ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia) com um aumento de cerca de 10 vezes na exposição diária do metabolito ativo 25-O-desacetilo rifabutina. Para além disso, a AUC da soma de todas as moléculas ativas da rifabutina (metabolitos da família da substância ativa + metabolito 25-O-desacetilo) aumentou 1,6 vezes, enquanto que a C_{max} permaneceu comparável. Faltam ainda dados da comparação com uma dose de referência de 150 mg uma vez por dia. (A rifabutina é um indutor e substrato do CYP3A). Quando darunavir coadministrado com 100 mg de ritonavir foi coadministrado com rifabutina (150 mg uma vez em dias alternados) foi observado um aumento na exposição sistémica de darunavir.</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 aumento de exposição ao darunavir na presença da rifabutina não implica um ajuste posológico para darunavir/ritonavir.</p> <p>Com base em modelos farmacocinéticos, esta redução da dose em 75% também é aplicável se os doentes receberem outras doses de rifabutina que não sejam a de 300 mg/dia.</p> <p>A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).</p>
ANTINEOPLÁSICOS		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecano</p>	<p>Não foi estudado. É expectável que o darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antineoplásicos. (Inibição do CYP3A)</p>	<p>As concentrações destes medicamentos podem ser aumentadas quando administrados concomitantemente com darunavir potenciado resultando num potencial aumento dos acontecimentos adversos habitualmente associados a estes medicamentos antineoplásicos. Recomenda-se precaução na associação de um destes agentes antineoplásicos com darunavir potenciado.</p> <p>A utilização concomitante de everolimus ou irinotecano e darunavir potenciado não está recomendada.</p>
ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Quetiapina	Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (Inibição do CYP3A)	A administração concomitante de darunavir potenciado 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 Tioridazina Lurasidona Pimozida Sertindol	Não foi estudado. É expectável que o darunavir potenciado 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 potenciado. A administração concomitante de darunavir potenciado com lurasidona, pimozida ou sertindol é contraindicada (ver secção 4.3).

β-BLOQUEADORES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Não foi estudado. É expectável que o darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes β-bloqueadores. (inibição do CYP2D6)	Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir potenciado é administrado concomitantemente com betabloqueadores. Deve ser considerada uma dose menor de betabloqueador.
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamilo	Não foi estudado. É expectável que o darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes bloqueadores dos canais de cálcio. (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6)	Recomenda-se monitorização dos efeitos terapêuticos e reações adversas quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com darunavir potenciado.
CORTICOSTEROIDES		
Corticosteroides principalmente metabolizados pelo CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona)	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	A utilização concomitante de darunavir potenciado 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.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

	<p>níveis intrínsecos de cortisol diminuiriam 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 potenciado, resultando na redução das concentrações de cortisol sérico.</p>	<p>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.</p> <p>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>
Dexametasona (sistémica)	<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 potenciado.</p>
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA		
Bosentano	<p>Não foi estudado. A utilização concomitante de bosentano e darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática de bosentano. É expectável que o bosentano diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou do seu fármaco potenciador. (indução do CYP3A)</p>	<p>Quando administrado concomitantemente com darunavir e doses baixas de ritonavir, a tolerabilidade dos doentes ao bosentano deve ser monitorizada.</p> <p>A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate e bosentano não está recomendada.</p>
ANTIVÍRICOS DE AÇÃO DIRETA SOBRE O VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)		
Inibidores da protease NS3-4^a		
Elbasvir/grazoprevir	<p>Darunavir potenciado pode aumentar a exposição ao grazoprevir. (inibição do CYP3A e OATP1B)</p>	<p>A utilização concomitante de darunavir potenciado e elbasvir/grazoprevir é contraindicada (ver secção 4.3).</p>

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Boceprevir 800 mg, três vezes por dia	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C _{min} ↓ 35% boceprevir C _{max} ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C _{min} ↓ 59% darunavir C _{max} ↓ 36%	Não é recomendado o uso concomitante de darunavir com doses baixas de ritonavir e boceprevir.
Glecaprevir/pibrentasvir	Tendo por base considerações teóricas, darunavir potenciado pode aumentar a exposição a glecaprevir e pibrentasvir. (inibição da gp-P, BCRP e/ou OATP1B1/3)	Não é recomendado o uso concomitante de darunavir potenciado com glecaprevir/pibrentasvir.
Simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C _{min} ↑ 358% simeprevir C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C _{min} ↑ 31% darunavir C _{max} ↔ 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.	Não é recomendado o uso concomitante de darunavir potenciado e simeprevir.

PRODUTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (Hypericum perforatum)	Não foi estudado. É de esperar que o hipericão diminua as concentrações plasmáticas de darunavir ou o seu fármaco potenciador. (indutores do CYP450)	Darunavir potenciado 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 do hipericão. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento com o hipericão.
INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

<p>Lovastatina Sinvastatina</p>	<p>Não foi estudado. É de esperar que a lovastatina e a sinvastatina apresentem aumentos marcados das concentrações plasmáticas quando coadministradas com darunavir potenciado. (inibição do CYP3A)</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de lovastatina ou sinvastatina poderá causar miopatia, incluindo rabdomiólise. É contraindicada a utilização concomitante de darunavir potenciado com lovastatina e sinvastatina (ver secção 4.3).</p>
<p>Atorvastatina 10 mg, uma vez por dia</p>	<p>atorvastatina AUC ↑ 3-4 vezes atorvastatina C_{min} ↑ ≈5.5-10 vezes atorvastatina C_{máx} ↑ ≈2 vezes #darunavir/ritonavir</p> <p>atorvastatina AUC ↑ 290% Ω atorvastatina C_{máx} ↑ 319% Ω atorvastatina C_{min} ND Ω Ω com darunavir/cobicistate 800/150 mg</p>	<p>Quando se pretende administrar atorvastatina com darunavir potenciado, 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.</p>
<p>Pravastatina 40 mg dose única</p>	<p>pravastatina AUC ↑ 81%[¶] pravastatina C_{min} ND pravastatina C_{máx} ↑ 63% [¶] um aumento até 5 vezes foi verificado num subgrupo limitado de indivíduos</p>	<p>Quando é necessário administrar pravastatina com darunavir potenciado recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de pravastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.</p>
<p>Rosuvastatina 10 mg uma vez por dia</p>	<p>rosuvastatina AUC ↑ 48% rosuvastatina C_{máx} ↑ 144% baseado em resultados publicados com darunavir/ritonavir</p> <p>rosuvastatina AUC ↑ 93%[§] rosuvastatina C_{máx} ↑ 277%[§] rosuvastatina C_{min} ND[§] [§] com darunavir/cobicistate 800/150 mg</p>	<p>Quando é necessário administrar rosuvastatina com darunavir potenciado recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de rosuvastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.</p>
<p>OUTROS AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS</p>		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

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)
ANTAGONISTAS DO RECETOR- H2		
Ranitidina 150 mg, duas vezes por dia	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{mqX} ↔	Darunavir potenciado, pode ser coadministrado com antagonistas do recetor-H2 sem necessidade de ajustes posológicos.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus	Não foi estudado. A exposição a estes imunossupressores aumentará quando estes fármacos são coadministrados com darunavir potenciado. (inibição do CYP3A)	Deve proceder-se à monitorização dos níveis terapêuticos do fármaco imunossupressor quando ocorrer esta coadministração.
Everolímus		A administração concomitante de everolímus e darunavir potenciado não está recomendada.
BETA AGONISTAS INALADOS		
Salmeterol	Não foi estudado. A utilização concomitante de salmeterol e darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática de salmeterol.	Não é recomendado o uso concomitante de salmeterol e darunavir potenciado. A associação com salmeterol pode resultar no aumento do risco de acontecimentos adversos cardiovasculares, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA A OPIÁCEOS		

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

<p>Metadona Dose individual com intervalo de 55 mg a 150 mg, uma vez por dia</p>	<p>R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C_{min} ↓ 15% R(-) metadona C_{max} ↓ 24%</p> <p>Em contraste, darunavir/cobicistate pode aumentar as concentrações plasmáticas da metadona (ver RCM do cobicistate).</p>	<p>Não são necessários ajustes na dose de metadona, quando for iniciada a coadministração com darunavir potenciado. Contudo, poderá ser necessário ajustes de dose de metadona quando a administração concomitante tiver uma duração mais longa. Assim, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção poderá ter que ser ajustada, para alguns doentes.</p>
<p>Buprenorfina/naloxona 8/2 – 16/4 mg, uma vez por dia</p>	<p>buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C_{min} ↔ buprenorphine C_{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C_{min} ↑ 71% norbuprenorfina C_{max} ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona C_{min} ND naloxona C_{max} ↔</p>	<p>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 potenciado, mas é recomendada uma monitorização clínica cuidadosa dos sinais de toxicidade de opiáceos.</p>
<p>Fentanilo Oxicodona Tramadol</p>	<p>Com base em considerações teóricas, darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática destes analgésicos (inibição do CYP2D6 e/ou do CYP3A).</p>	<p>Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente darunavir potenciado com estes analgésicos.</p>
<p>CONTRACETIVOS HORMONAIS</p>		

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>drospirenona AUC ↑ 58% drospirenona C_{min} ND drospirenona C_{max} ↑ 15% etinilestradiol AUC ↓ 30% etinilestradiol C_{min} ND etinilestradiol C_{max} ↓ 14% com darunavir/cobicistate</p> <p>etinilestradiol AUC ↓ 44%^β etinilestradiol C_{min} ↓ 62%^β etinilestradiol C_{max} ↓ 32%^β noretisterona AUC ↓ 14%^β noretisterona C_{min} ↓ 30%^β noretisterona C_{max} ↔^β ^β com darunavir/ ritonavir</p>	<p>Recomenda-se monitorização clínica quando Darunavir Farmoz é coadministrado com um medicamento contendo drospirenona devido ao potencial para hipercaliémia. Devem utilizar-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando se coadministram contraceptivos contendo estrogénios com darunavir potenciado. Doentes a utilizar estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser monitorizados para deteção de sinais de deficiência de estrogénios.</p>
<p>ANTAGONISTA OPIÓIDE</p>		
<p>Naloxegol</p>	<p>Não foi estudado.</p>	<p>A coadministração de darunavir potenciado e naloxegol é contraindicada.</p>
<p>INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE DE TIPO 5 (PDE-5)</p>		
<p>Para o tratamento da disfunção erétil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>Num ensaio de interação[#], 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 com uma dose baixa de ritonavir.</p>	<p>A combinação de avanafil e darunavir potenciado 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 potenciado. Caso esteja indicada a utilização concomitante de darunavir potenciado 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 horas ou tadalafil numa dose única máxima de 10 mg em 72 horas.</p>

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

<p>Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Não foi estudado. A utilização de sildenafil ou tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar concomitantemente com darunavir potenciado, pode aumentar a concentração plasmática de sildenafil ou tadalafil. (inibição do CYP3A)</p>	<p>Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz de sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar administrado em associação com darunavir potenciado. 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 potenciado 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 potenciado.</p>
<p>INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES</p>		
<p>Omeprazol 20 mg, uma vez por dia</p>	<p>#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Darunavir potenciado pode ser coadministrado com inibidores da bomba de protões sem necessidade de ajustes posológicos.</p>
<p>SEDATIVOS/HIPNÓTICOS</p>		
<p>Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parentérico) Zoldipem</p>	<p>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.</p> <p>Se midazolam parentérico é coadministrado com darunavir potenciado pode causar um grande 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</p>	<p>Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir potenciado administrado concomitantemente com estes sedativos/hipnóticos, devendo ser considerada uma dose mais baixa destes sedativos/hipnóticos.</p> <p>Se o midazolam parentérico for administrado concomitantemente com darunavir potenciado, 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</p>

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Midazolam (oral) Triazolam	níveis plasmáticos de midazolam.	prolongada. Deve considerar-se um ajuste da dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam. A administração concomitante de darunavir com midazolam oral ou triazolam é contraindicada (ver secção 4.3).
TRATAMENTO PARA A EJACULAÇÃO PRECOCE		
Dapoxetina	Não foi estudado.	A coadministração de darunavir potenciado com dapoxetina é contraindicada.
MEDICAMENTOS UROLÓGICOS		
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 conseqüentemente, 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).

Darunavir, coadministrado com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial.

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir (ver secção 5.2), o que pode ser associado a um risco aumentado de falência terapêutica e a um risco aumentado de transmissão da infeção por VIH da mãe para o filho. A terapêutica com darunavir/cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com darunavir/cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.4).

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 cobicistate ou 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 cobicistate ou 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 inflamatória 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.

Durante o ensaio clínico de Fase III, GS-US-216-130, com darunavir/cobicistate (N = 313 indivíduos com e sem experiência terapêutica), 66,5% dos indivíduos experienciaram pelo menos uma reação adversa. A duração média do tratamento foi de 58,4 semanas. As reações adversas mais frequentemente reportadas foram diarreia (28%), náusea (23%) e erupção cutânea (16%). As reações adversas graves são diabetes mellitus, hipersensibilidade (ao fármaco), síndrome inflamatória de reconstituição imune, erupção cutânea e vômitos.

Para informações sobre o cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

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

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

frequência. As categorias de frequências 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

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	hipotireoidismo, aumento dos níveis sanguíneos da hormona estimuladora da tiroide
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	

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Pouco frequentes	hiperemia conjuntival, olho seco
Raros	perturbação visual
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	vertigens
Cardiopatias	
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,
Raros	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-glutamyltransferase
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

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

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
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

Reações adversas observadas com darunavir/cobicistate em doentes adultos

Classes de Sistemas de Órgãos Categorias de frequência	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	hipersensibilidade (ao fármaco)
Pouco frequentes	síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	anorexia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	sonhos anormais
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	cefaleias
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia, náuseas
Frequentes	vómitos, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência, aumento das enzimas pancreáticas
Pouco frequentes	pancreatite aguda
Afeções hepatobiliares	

Frequentes	aumento das enzimas hepáticas
Pouco frequentes	hepatite*, hepatite citolítica*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa, pruriginosa, generalizada e dermatite alérgica)
Frequentes	angioedema, prurido, urticária
Raros	reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos*, síndrome de Stevens-Johnson*
Desconhecidos	necrólise epidérmica tóxica*, pustulose exantematosa aguda generalizada*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	mialgia
Pouco frequentes	osteonecrose*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	ginecomastia*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	fadiga
Pouco frequentes	astenia
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Aumento da creatinina sanguínea

* estas reações adversas não foram reportadas em ensaios clínicos com darunavir/cobicistate mas foram experienciadas durante o tratamento com darunavir/ritonavir e podem ser também esperadas com darunavir/cobicistate.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Erupção cutânea

Em ensaios clínicos, os casos de erupção cutânea foram maioritariamente 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. Num estudo de braço único investigando darunavir 800 mg uma vez por dia, em combinação com cobicistate 150 mg uma vez por dia e outros antirretrovirais, 2,2% dos doentes interromperam o tratamento devido a erupção cutânea.

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 c 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 100doentes-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, rabdomiólise 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 coinfectados 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 coinfectados com hepatite B ou C. Doentes coinfectados 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).

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

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 do 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

4.9 Sobredosagem

A experiência humana de sobredosagem aguda com darunavir administrado em associação com cobicistate ou 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 μ M a > 100 μ 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.

O aumento dos valores da CE₅₀ (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 ≤ 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 protease do VIH-1 e a 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 ^a , 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 tiveram 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 ^b no objetivo final, n/N				
Mutações primárias (major IP RAMs IP)	0/43 4/43	1/60 7/60	0/42 4/42	6/28 10/28

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

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

^a 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)

^b Listas IAS-USA

Foram observadas baixas taxas de desenvolvimento de resistência ao VIH em doentes sem tratamento antirretroviral prévio, que são tratados pela primeira vez com darunavir/cobicistate, uma vez por dia, em combinação com outro antirretroviral, e em doentes com tratamento antirretroviral prévio, sem RAMs ao darunavir, a receber darunavir/cobicistate em combinação com outro antirretroviral. A tabela seguinte mostra a evolução das mutações da protease do VIH-1 e a resistência aos IPs, em situações de falência virológica no objetivo final, nos ensaios GS-US-216-130.

GS-US-216-130 Semana 48		
	Sem tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia N=295	Com tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia N=18
Número de indivíduos com falência virológica ^a e genótipos que desenvolveram mutações ^b no objetivo final, n/N		
Mutações primárias (major) IP	0/8	1/7
RAMs IP	2/8	1/7
Número de indivíduos com falência virológica ^a e fenótipos que mostraram resistência aos IPs no objetivo final ^c , n/N		
IP VIH		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a As falências virológicas foram definidas como: nunca suprimido: redução do ARN do VIH <1 log₁₀ confirmada desde o valor basal e ≥50 cópias/ml na semana 8; reativação: ARN do VIH <50 cópias / ml, seguido de ARN do VIH ≥ 400 cópias/ml confirmado ou aumento desde o valor mais baixo do ARN do VIH > 1 log₁₀ confirmado; descontinuações com ARN do VIH ≥ 400 cópias / ml na última visita

^b Listas IAS-USA

^c No GS-US-216-130, o fenótipo basal não estava disponível.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

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. Nas falências virológicas do ensaio GS-US-216-130 não foram observadas resistências cruzadas com outros IPs do VIH.

Resultados clínicos

O efeito farmacocinético aumentado do cobicistate no darunavir foi avaliado num estudo de Fase I em indivíduos saudáveis em que lhes foi administrado 800 mg de darunavir com 150 mg de cobicistate ou 100 mg de ritonavir, uma vez por dia. Os parâmetros farmacocinéticos de darunavir no estado de equilíbrio foram comparáveis quando potenciado com cobicistate versus ritonavir. Para informações sobre o cobicistate, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Doentes adultos

A eficácia de darunavir 800 mg, uma vez por dia, administrado em associação com 150 mg de cobicistate, uma vez por dia, em doentes sem e com TAR prévia

O GS-US-216-130, é um ensaio clínico com um único braço, aberto, de fase III, que avalia a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia do darunavir com cobicistate em 313 doentes adultos infetados pelo VIH-1 (295 sem tratamento antirretroviral prévio e 18 com tratamento antirretroviral prévio). Estes doentes receberam darunavir 800 mg, uma vez por dia, em combinação com 150 mg de cobicistate, uma vez por dia, com um regime de base selecionado pelo investigador, que consiste em 2 NRTIs ativos.

Os doentes infetados pelo VIH-1 que eram elegíveis para este ensaio não apresentaram RAMs ao darunavir no rastreio genotípico e ARN do VIH plasmático ≥ 1000 cópias/ml. A tabela seguinte mostra os dados de eficácia da análise de 48 semanas do ensaio GS-US- 216-130:

	GS-US-216-130		
	Sem tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO N=295	Com tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO N=18	Todos os indivíduos darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO N=313
Resultados à semana 48			
ARN do VIH < 50 cópias/mla	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Mediana do log do ARN do VIH em relação aos valores basais (log ₁₀ cópias/ml)	-3.01	-2.39	-2.97
Mediana da variação do número de células CD4+ em relação aos valores basais (x 10 ⁶ /l) ^b	+174	+102	+170

a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

b Última observação feita no seguimento da imputação

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

A eficácia de darunavir 800 mg, uma vez por dia, administrado em associação com 100 mg de ritonavir, uma vez por dia, em doentes sem TAR prévia. A evidência da eficácia de darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes infetados pelo VIH-1 sem tratamento antirretroviral prévio, fundamenta-se na análise às 192 semanas do ensaio de fase III ARTEMIS, aleatorizado, controlado, aberto, comparando darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, com lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia (administrado como um regime posológico de duas vezes por dia ou de uma vez por dia). Ambos os braços utilizaram um regime posológico de suporte fixo constituído por 300 mg de fumarato de disoproxil tenofovir, uma vez por dia e 200 mg de emtricitabina, uma vez por dia.

O quadro seguinte apresenta os dados de eficácia da análise às 48 e às 96 semanas do ensaio ARTEMIS:

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

Resultados	ARTEMIS					
	Semana 48 ^a			Semana 96 ^b		
	Darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia N=346	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)	Darunavir /ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia N=346	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ ml ^c Todos os doentes	83.7% (287)	78.3% (271)	5.3% (-0.5; 11.2) ^d	79.0% (271)	70.8% (245)	8.2% (1.7; 14.7) ^d
Valores iniciais ARN do VIH-1 < 100.000	85.8% (194/226)	84.5% (191/226)	1.3% (-5.2; 7.9) ^d	80.5% (182/226)	75.2% (170/226)	5.3% (-2.3; 13.0) ^d
Valores iniciais ARN do VIH-1 ≥ 100.000	79.5% (93/117)	66.7% (80/120)	12.8% (1.6; 24.1) ^d	76.1% (89/117)	62.5% (75/120)	13.6% (1.9; 25.3) ^d
Valores iniciais Número de células CD4+ < 200	79.4% (112/141)	70.3% (104/148)	9.2% (-0.8; 19.2) ^d	78.7% (111/141)	64.9% (96/148)	13.9% (3.5; 24.2) ^d
Valores iniciais Número de células CD4+ ≥ 200	86.6% (175/202)	84.3% (167/198)	2.3% (-4.6; 9.2) ^d	79.2% (160/202)	75.3% (149/198)	4.0% (-4.3; 12.2) ^d
Mediana da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

a Dados baseados na análise às 48 semanas

b Dados baseados na análise às 96 semanas

c Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR (TLOVR - tempo até à perda de resposta virológica).

d Baseada numa aproximação normal à diferença na % de resposta

e Não-completo é imputado como falha: doentes que descontinuaram prematuramente são imputados com uma alteração igual a 0

Na análise 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 indivíduos com níveis plasmáticos de ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml, em ambas as populações Intenção De Tratar (IDT) e Em Protocolo (EP). Estes resultados foram confirmados na análise às 96 semanas de tratamento do ensaio ARTEMIS. Estes resultados foram sustentados até às 192 semanas de tratamento no ensaio ARTEMIS.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

A eficácia de darunavir 800 mg, uma vez por dia, administrado em associação com 100 mg de ritonavir, uma vez por dia, em doentes previamente tratados TAR 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 ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
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)
≥ 100.000	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
Valores iniciais do número de células CD4+ (x 10 ⁶ /l)	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)
< 100	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Com subtipo VIH-1	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Tipo B	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Tipo AE			
Tipo C			
Outros ^c			
Média da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

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 nas 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 a 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 ≥ 100.000 cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células x 10⁶/l (ver secções 4.2 e 4.4). Dados limitados estão disponíveis para doentes com VIH de subtipo diferente de B.

Doentes pediátricos

Doentes pediátricos sem TAR prévia com idades entre os 12 e < 18 anos e peso corporal de, pelo menos, 40 kg

DIONE é um ensaio aberto de Fase II, que avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir com uma baixa dose de ritonavir em 12 doentes pediátricos infetados por VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 e menos de 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg. Estes doentes receberam darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em combinação com outros agentes antirretrovirais. A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral plasmática, ARN do VIH-1, de pelo menos 1,0 log₁₀ em relação aos valores no nível basal.

DIONE	
Resultados à semana 48	darunavir/ritonavir N=12
ARN do VIH < 50 cópias/ml ^a	83,3% (10)
Alteração da percentagem de linfócitos CD4+ em relação aos valores do nível basal ^b	14
Alteração média do número de linfócitos CD4+ em relação aos valores no nível basal ^b	221
Diminuição ≥ 1,0 log ₁₀ em relação aos valores de carga viral plasmática no nível basal	100%

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.

Para resultados adicionais de ensaios clínicos obtidos em doentes adultos e pediátricos submetidos previamente a TAR, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Farmoz 600 mg comprimidos e/ou outras dosagens/formas farmacêuticas de darunavir.

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 cobicistate ou 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.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

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

Para informações sobre as propriedades farmacocinéticas do cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

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 cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir é inferior à registada quando o fármaco é administrado com alimentos. Consequentemente, o darunavir comprimidos deve ser tomado com ritonavir e com cobicistate ou 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 microsomas 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}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}C -darunavir com ritonavir, foram recuperados nas fezes e urina, respetivamente, cerca de 79,5% e 13,9% da dose de ^{14}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+ ≥ 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+ ≥ 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 ≥ 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.

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			
Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=12)^a	Terceiro trimestre de gravidez (n=12)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2581 ± 2216

^a n=11 para AUC_{12h}

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			
Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=17)	Terceiro trimestre de gravidez (n=15)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min} , 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_{max} , AUC_{12h} e C_{min} para darunavir total foram 28%, 26% e 26% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

gravidez, os valores de C_{max} , AUC_{12h} e C_{min} 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_{max} , AUC_{24h} e C_{min} 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.

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir. Em mulheres que tomaram darunavir/cobicistate durante o segundo trimestre de gravidez, a média dos valores intraindividuais de darunavir total C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} foram 49%, 56% e 92% inferiores, respetivamente, quando comparado com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de darunavir total C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} foram 37%, 50% e 89% inferiores, respetivamente, quando comparados com o pós-parto. A fração não-ligada foi também substancialmente reduzida, incluindo aproximadamente 90% de redução nos níveis de C_{min} . A principal causa desta baixa exposição é a marcada redução na exposição a cobicistate como consequência da indução da enzimática associada à gravidez (ver abaixo).

Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/cobicistate 800/150 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

Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=7)	Terceiro trimestre de gravidez (n=6)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=6)
C_{max} , ng/mL	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/mL	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

A exposição a cobicistate foi menor durante a gravidez, o que potencialmente leva a uma potenciação subótima de darunavir. Durante o segundo trimestre de gravidez, as C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} de cobicistate foram 50%, 63% e 83% inferiores, respetivamente, quando comparadas com o pós-parto. Durante o terceiro trimestre de gravidez, as C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} de cobicistate foram 27%, 49% e 83% inferiores, respetivamente, quando comparadas com o 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 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 sistémicas 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.

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

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.

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.>

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 90 (3x30) comprimidos revestidos por película.
Embalagem de um frasco ou de três frascos.>

APROVADO EM

21-05-2020

INFARMED

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