Th DA	ese high RUNAV	TS OF PRESCRIBING INFORMATION hilights do not include all the information needed to use darunavir tab IR tablet, film coated for oral use	olets safely and effectively. See Full Pres	cribing	i Information for darunavir tablets. POM Schedule: S2
			RECENT MAJOR CHANGES		rom schedule. 32
		and Precautions Skin Reactions (5.3)			04/20
	Risk of	f Serious Adverse Reactions due to Drug Interactions (5.5)			03/20
Da		tablet is a human immunodeficiency virus (HIV-1) protease inhibitor in			ult patients. Darunavir tablet is also indicated for the treatment of HIV-1 infecti
in 	pediat	ric patients 3 years of age and older. Darunavir tablet m	ust be co-administered with ritona	avir (d	larunavir tablets/ritonavir) and with other antiretroviral agents. (
•	food. (2.1)			s: 800 mg (two 400 mg tablets) taken with ritonavir 100 mg once daily and wi 00 mg tablet) taken with ritonavir 100 mg twice daily and with food. (2.
•	Pediati be take		dosage of darunavir tablets and ritonavir		d on body weight and should not exceed the adult dose. Darunavir tablets shou
40				HS	
of	pulmon: Due to	ary arterial hypertension). (4) the need for co-administration of darunavir tablets with ritonavir, pleas	e refer to ritonavir prescribing information	for a d	
•	Drug-ii hepati	tis, cirrhosis, or in patients who have pre-treatment elevation	rted with darunavir tablets/ritonavir. Monit s of transaminases. Post-marketing	or liver	function before and during therapy, especially in patients with underlying chror of liver injury, including some fatalities, have been reported. (5.2, inophilia and systemic symptoms and acute generalized exanthematous pustulos
:	Use wi	th caution in patients with a known sulfonamide allergy. (5.4)			nteractions. Consult the full prescribing information prior to and during treatme
:	Patient Patient	ts may develop new onset diabetes mellitus or hyperglycemia. Initiation ts may develop redistribution/accumulation of body fat (5.7) or immune ts with hemophilia may develop increased bleeding events. (5.9)	e reconstitution syndrome. (5.8)		
•	Daruna	avir tablets/ritonavir should not be used in pediatric patients below 3 yea	ars of age in view of toxicity and mortality	observ	ed in juvenile rats dosed with darunavir up to days 23 to 26 of age. (5.11)
• To	rash, h	ost common clinical adverse drug reactions to darunavir tablets/ritonavi leadache, abdominal pain and vomiting. (6) SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Hetero Labs Limited at 86			ast moderate intensity (greater than or equal to Grade 2) were diarrhea, nausea .fda.gov/medwatch.
-			DRUG INTERACTIONS		y alter the concentrations of darunavir. The potential drug-drug concentrations
		pe considered prior to and during therapy. (4, 5.5, 7, 12.3).		-	y after the concentrations of darunavii. The potential drug-drug concentrations
		uring pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk. (8 rs should be instructed not to breastfeed due to the potential for HIV tr	3.1)		
		PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA approved patient labor			Revised: 04/201
	ILL PRE	SCRIBING INFORMATION: CONTENTS* SCRIBING INFORMATION ATIONS AND USAGE		7	DRUG INTERACTIONS 7.1 Potential for darunavir tablets/ritonavir to Affect Other Drugs 7.2 Potential for Other Drugs to Affect Darunavir
	1.1	Adult Patients Pediatric Patients		8	7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions USE IN SPECIFIC POPULATIONS
2	2.1	GE AND ADMINISTRATION Adult Patients			8.1 Pregnancy 8.3 Nursing Mothers
	2.2	Pediatric Patients (age 3 to less than 18 years) Patients with Hepatic Impairment			8.4 Pediatric Use
3	DOSAG	GE FORMS AND STRENGTHS			8.5 Geriatric Use 8.6 Hepatic Impairment
	3.4	Darunavir 400 mg Tablets Darunavir 600 mg Tablets			8.7 Renal Impairment
4	CONTR	RAINDICATIONS		10 11	OVERDOSAGE DESCRIPTION
5	WARN 5.1	INGS AND PRECAUTIONS General		12	CLINICAL PHARMACOLOGY
	5.2 5.3 5.4	Hepatotoxicity Severe Skin Reactions Sulfa Allergy			12.1 Mechanism of Action 12.2 Pharmacodynamics 12.3 Pharmacokinetics
	5.5 5.6	Risk of Serious Adverse Reactions due to Drug Interactions Diabetes Mellitus/Hyperglycemia		13	12.4 Microbiology NONCLINICAL TOXICOLOGY
	5.7 5.8	Fat Redistribution Immune Reconstitution Syndrome			13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
	5.9	Hemophilia		14	CLINICAL STUDIES
	5.11	Resistance/Cross-Resistance Pediatric Patients			14.1 Description of Adult Clinical Studies 14.2 Treatment-Naïve Adult Subjects
6	ADVEI 6.1	RSE REACTIONS Clinical Trials Experience: Treatment-Naïve Adults			14.3 Treatment-Experienced Adult Subjects 14.4 Pediatric Patients
	6.2	Clinical Trials Experience: Treatment-Experienced Adults		16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
	6.4	Serious ADRs Patients co-infected with hepatitis B and/or hepatitis C virus		17	PATIENT COUNSELING INFORMATION
	6.5	Clinical Trials Experience: Pediatric Patients Postmarketing Experience		*Se	ections or subsections omitted from the full prescribing information are not list
FU		SCRIBING INFORMATION			

FOLL PRESCRIBME INFORMATION

1. MIDICATIONS AND USAGE

1.1 Adult Patients

Darmavir tablets, co-administered with ritonavir (darunavir tablets/ritonavir), and with other antiretroviral agents, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection.

This indication is based on analyses of plasma HIV-1 RNA levels and CD4* cell counts from 2 controlled Phase 3 trials of 48 weeks duration in clinically advanced, treatment-experienced patients and 2 controlled Phase 2 trials of 58 weeks duration in clinically advanced, treatment-experienced adult patients.

1.2 Poliatric Patients

Darmavir tablets, co-administered with ritonavir (darunavir tablets/ritonavir), and with other antiretroviral agents, is indicated for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients 3 years of age and older [see Use in Specific Populations (8.4)].

The indication for treatment-experienced pediatric patients 3 to less than 18 years of age is based on analyses of plasma HIV-1 RNA levels and CD4* cell counts from two open-label Phase 2 trials in antiretroviral Use in Specific Populations (8.4).

The indication for treatment-experienced pediatric patients 3 to less than 18 years of age is based on analyses of plasma HIV-1 RNA levels and CD4* cell counts from two open-label Phase 2 trials in antiretroviral treatment-experienced pediatric subjects (24-week analysis for one trial in patients 6 to less than 18 years of age; 48-week analysis for one trial in patients 3 to less than 6 years of age; 18-week analysis for one trial in patients 3 to less than 6 years of age; 18-week analysis for one trial in patients 3 to less than 6 years of age; 18-week analysis for one trial in patients 3 to less than 6 years of age; 18-week analysis for one trial in patients 3 to less than 6 years of age; 18-week duration in antiretroviral treatment-averagement and 18-week duration in antiretroviral treatment-averagement and 18-week duration in antiretroviral treatment-perienced dutation and explaint patients, the following points should up be considered when initiating therapy with duranavir tablets/intonavir.

• Treatment history and, when available, enophypic or phenotypic testing should guide the use of duranavir tablets/intonavir (see Clinical Pharmacology (12.4)). • The use of other active agents with duransvir tablets/rinonavir is associated with a greater likelihood of treatment response [see Clinical Pharmacology (12-4)].

• The use of other active agents with duransvir tablets/rinonavir is associated with a greater likelihood of treatment response [see Clinical Pharmacology (12-4)] and Clinical Studies (14-3)].

• DoSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Adult Patients

Darnavir tablets must be co-administered with ritonavir to exert its therapeutic effect. Failure to correctly co-administer darunavir tablets with ritonavir will result in plasma levels of darunavir that will be insufficient to achieve the desired antiviral effect and will after some fine ginteractions.

Patients who have difficulty swallowing darunavir tablets can use the 100 mg/mL darunavir oral suspension.

he recommended oral dose of darunavir tablets is 800 mg (two 400 mg tablets) taken with ritonavir 100 mg (one 100 mg tablet/capsule) once daily and with food

Treatment-Experienced Adult Patients Table 1: Treatment-Experienced Adult Patients

Darunavir Tablets 800 mg (two 400 mg tablets) once daily with ritonavir 100 mg (one 100 mg tablet/capsule) once daily and with 100d

Darunavir Tablets 600 mg (e.g. one 600 mg tablet) twice daily with ritonavir 100 mg (one 100 mg tablet/capsule) once daily and with 10od V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V and L89V or antiretroviral treatment-experienced patients genotypic testing is recommended. However, when genotypic testing is not feasible, darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily dosing is recommended. 2.2 Padiatric Patients (age 3 to less than 18 years)
Healthcare professionals should pay special attention to accurate dose selection of darunavir tablets, transcription of the medication order, dispensing information and dosing instruction to minimize risk for medication errors, overdos, and underdrose. remunation errors, overcoss, and unestoose. Prescribers should not exceed the recommended dose for adults. Before prescribers should exceed the precommended dose for adults. Before prescribers produced select the appropriate dose of darunavir tablets/ritonsvir for each individual child based on body weight (kg) and should not exceed the recommended dose for adults. Before prescribing darunavir tablets, children weighing greater than or equal to 15 kg should be assessed for the ability to swallow tablets. If a child is unable to reliably swallow a tablet, the use of darunavir oral suspension should be considered. The recommended dose of darunavir tablets/ritonavir for pediatric patients (3 to less than ecommended adult dose. Darunavir tablets should be taken with ritonavir and with food. The recommendations for the darunavir tablets/ritonavir dosage regimens were based on the following:

With at least one darunavir resistance associated substitution

nce daily dosing

Results from one trial in treatment-naive pediatric subjects 12 to less than 18 years of age demonstrating similar darunavir plasma exposures, virologic response rate and safety profile compared to treatment naive adults.

Although no • Results from population pharmacokinetic modeling and simulation in children 3 to less than 12 years of age predicting similar darunavir plasma exposures compared to treatment-naïve adults. Although no clinical trial was conducted to collect exposure-safety data, the predicted exposures from the once daily dosing is supported by exposures observed in a pediatric clinical trial where twice-daily dosing was administered. dations for treatment-naïve pediatric patients or antiretroviral treatment-experienced pediatric patients with no darunavir resistance associated substitutions Pediatric patients weighing at least 15 kg
Pediatric patients weighing at least 15 kg can be dosed with darunavir oral tablet(s) using the following table: Table 2: Recommended does for pediatric patients weighing at least 15 kg, who are treatment-axive or treatment-experienced with no darunavir resistance associated substitutions*

Body Weight (kg)

Formulation: Darunavir tablet(s) and ritonavir capsules or tablets (100 mg)

Greater than or equal to 15 kg to less than 30 kg

Darunavir tablets 600 mg with ritonavir 100 mg

*darunavir resistance associated substitutions: V11I, V32I, L33F, I47V, I5VI, I54M, I54L, 174P, L76V, I64V and L69V

enced pediatric patients with at least one darunavir resistance asso Pediatric patients weighing at least 15 kg
 Pediatric patients weighing at least 15 kg
 Pediatric patients weighing at least 15 kg Table 3: Recommended dose for pediatric patients weighing at least 15 kg who are treatment-experienced with at least one darunavir resistance associated substitution*
Body Weight (kg) Formulation: Darunavir tablet(s) and ritionavir capsules or tablets (100 mg)

Recent butter at the with the food Greater than or equal to 40 kg Darunavir tablets 600 mg with ritonavir 100 mg

* darunavir resistance associated substitutions: V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V Do not use darunavir tablets/ritonavir in pediatric patients below 3 years of age [see Warnings and Precautions (5.11) and Nonclinical Toxicology (13.2)].

2.3 Patients with Hepatic Impairment No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. No data are available regarding the use of darunavir tablets/ritonavir when co-administered to subjects with sew impairment; therefore, darunavir tablets/ritonavir is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment [see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)].

s are orange, oval shaped, bevel edged, biconvex, film-coated tablets de-bossed with "H" on one side and "189" on the other side

Darnavir 400 mg tablets are orange, over susptat, oversusged, over Drugs Within Class That Are Contraindicated With

	Darunavir tablets/ritonavir				
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Potential for serious and/or life-threatening reactions such as hypotension.			
Ergot Derivative	Dihydroergotamine, Ergotamine, Methylergonovine	Potential for serious and/or life-threatening events such as acute ergot toxicity characterized by peripheral vasospasm and ischemia of the extremities and other tissues.			
GI Motility Agent	Cisapride	Potential for serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias.			
Neuroleptic	Pimozide	Potential for serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias.			
Sedative/hypnotic	Orally administered Midazolam, Triazolam	Triazolam and orally administered midazolam are extensively metabolized by CYP3A. Co- administration of triazolam or orally administered midazolam with darunavir tablets/ritonavir may cause large increases in the concentrations of these benzodiaspines. Potential for serious and/or life-threatening events such as prolonged or increased sedation or respiratory depression.			
Herbal Product	St. John's Wort (Hypericum perforatum)	Patients taking darunavir tablets/ritonavir should not use products containing St. John's because co-administration may result in reduced plasma concentrations of darunavir. This result in loss of therapeutic effect and development of resistance.			
HMG-CoA Reductase Inhibitor	Lovastatin, Simvastatin	Potential for serious reactions such as myopathy including rhabdomyolysis.			
		For dosing recommendation regarding atorvastatin and pravastatin, see Table 9: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions: Alterations in Dose or Regimen May Be Recommended Based on Drug Interaction Studies or Predicted Interaction.			
Antimycobacterial	Rifampin	Rifampin is a potent inducer of CYP450 metabolism. Darunavir tablets/ritonavir should not be used in combination with rifampin, as this may cause significant decreases in darunavir plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect to darunavir tablets.			
PDE-5 inhibitor	Sildenafil for treatment of pulmonary arterial hypertension A safe and effective dose for the treatment of pulmonary arterial hypertension has no established with darunavir tablets/ritonavir. There is an increased potential for sildenafil-assa adverse events (which include visual disturbances, hypotension, prolonged erectio syncope).				
Oue to the need for co-administration of darunavir tablet	s with ritonavir, please refer to ritonavir prescribing inform	nation for a description of ritonavir contraindications.			
i.1 General					
	and food to achieve the desired antiviral effect. Failure to	administer darunavir tablets with ritonavir and food may result in a loss of efficacy of darunavir.			
Please refer to ritonavir prescribing information for addit	ional information on precautionary measures.	•			
5.2 Henatotoxicity					

Drug-induced hepatitis (e.g., acute hepatitis, cytolytic hepatitis) has been reported with darunavir tablets/ritonavir. During the clinical development program (N=3063), hepatitis was reported in 0.5% of patients receiving combination therapy with darunavir tablets/ritonavir. Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis B or C, have an increased risk for liver function abnormalities including severe hipstic adverse events.

Post-marketing uses of liver injury, including some fatalities, have been reported. These have generally occurred in gatients with advanced HIV-1 disease taking multiple concomitant medications, having co-morbidates including hepatitis 8 or C co-infection, and/or developing immune reconstitution syndrome. A causal relationship with darumant labelstrinowith therapy has not been established. Appropriate laboratory testing should be conducted prior to initiating therapy with darumant tabelstrinowith and patients should be monitored during treatment. Increased AST/ALT monitoring should be considered in patients with underlying chronic hepatitis, crimosis, or in patients with have pre-treatment elevations of transaminases, especially during the first several months of darumant labelstrinomatir treatment.

Evidence of new or vorsening liver dystruction (including clinically significant elevations of liver enzymes and/or symptoms such as falique, anorexia, nausea, jaundice, dark urine, liver tenderness, hepatomegal in patients of dark urine included profits or interruption or discontinuation of treatment. 5.3 Severe Skin Reactions
During the clinical development program (n-3063), severe skin reactions, accompanied by fever and/or elevations of transaminases in some cases, have been reported in 0.4% of subjects. Stevens-Johnson Syndrome was rarely (less than 0.1%) reported during the clinical development program. During post-marketing experience toxics, drug rash with ossinophilia and systemic symptoms, and acute generalized examinemations pustulosis have been reported. Discontinued actinuaris trabletinavir immediately if signs or syndroms of severe skin reactions develop. These can include but are not initiated to severe rash or rash accompanied with fever, general malases, fatigue, muscle or joint aches, bilisters, or all esions, conjunctivitis, hepatitis and/or esolomoside.

Rash (all grades, regardless of causality) occurred in 10.3% of subjects traded with darmavir bulbets/trionavir laboles of transmitted subjects. Provinging darmavir and resolving with continued dosing. The discontinuation rate due to rash in subjects using darmavir allebets/tritonavir and subjects of transmitted in the subjects of transmitted subjects. Provinging darmavir trablets/tritonavir and companied to subjects receiving darmavir trablets/ritonavir and companied to subjects. Servinging darmavir trablets/ritonavir and conformation of the trash.

Rash occurred more commonly in treatment-experienced subjects receiving darmavir trablets/ritonavir and companied to subjects receiving darmavir trablets/ritonavir and the provincial darmavir trablets/ritonavir and trablets/ritonavir and the provincial darmavir trablets/ritonavir and trablets/ritonavir and trablets/ritonavir and trablets/ritonavir and trablets/ritonavir 5.4 Sulfa Allergy

arunavir contains a sulfonamide molety. Darunavir tablets should be used with caution in patients with a known sulfonamide allergy. In clinical studies with darunavir tablets/ritonavir, the incidence and severity frash was similar in subjects with or without a history of sulfonamide allergy. 5.5 Risk of Serious Adverse Reactions doe to Drug Interactions Initiation of desurper inheliated interactions and the Computer of the Compute Clinically significant adverse reactions, potentially leading to severe, life threatening, or fatal events from greater exposures of concomitant medications. Clinically significant adverse reactions from greater exposures of darunavir tablets/ritonavir.
 Loss of the apeutic effect of darunavir tablets/ritonavir and possible development of resistance.
 See Table 9 for steps to prevent or manage these possible and sknown significant drug interactions, including dosing recommendations. [see Drug Interactions (?)]. Consider the potential for drug interactions for to and during darunavir tablets/ritonavir therapy; review concomitant medications during darunavir tablets/ritonavir therapy; review concomitant medications during darunavir tablets/ritonavir therapy; and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant drugs [see Contralinations of 4] and Drug interactions (?)].

New onset diabetes melitus, exacerbation of pre-existing diabetes melitus, and hyperglycemia have been reported during postmarketing surveillance in HIV-infected patients receiving protease inhibitor (P Some patients required either initiation or of ose adjustments of insulin or oral hypoglycemic agents for treatment of these events. In some cases, diabetic ketoacidosis has occurred. In those patients who dis PI therapy, hyperglycemia persisted in some cases. Because these events have been reported voluntarily during clinical practice, estimates of frequency cannot be made and causal relationshios between and these events have not been established. Redistribution/accumulation of body fat, including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance" have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

D. At Immune Reconstitution Syndrome Immune reconstitution Syndrome Immune reconstitution syndromes been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including darunavir tablets. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune systems respond may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as Mycobacterium avium infection, cytomegalovirus, Pneumocystis jirovecii pneumonia [PCP], or tuberculosis, which may necessitate turther evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution; however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of antiretroviral treatment.

5.9 Hemophilia

There have been reports of increased bleeding, including spontaneous skin hematomas and hemarthrosis in patients with hemophilia type A and B treated with Pls. In some patients, additional factor VIII was given. In more than half of the reported cases, treatment with Pls was continued or reinfroduced if treatment had been discontinued. A causal relationship between PI therapy and these episodes has not been established. Do not administer darunavir tablets/ritonavir in pediatric patients below 3 years of age in view of toxicity and mortality observed in juvenile rats dosed with darunavir (from 20 mg/kg to 1000 mg/kg) up to days 23 to 26 of age see view in Specific Populations (8.1 and 8.4), Clinical Pharmacology (12.3), and Monclinical Toxicology (13.2)).

6 ADVERSE REACTIONS

The overall safety profile of darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily and darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily is based on clinical trials and post-marketing data, and is consistent with the data presented below.

e clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and it reflect the rates observed in clinical practice. tablets with ritonavir, please refer to ritonavir prescribing information for ritonavir-associated adverse reactions. Due to the need for co-administration of darunavir tablets 6.1 Clinical Trials Experience: Treatment-Naïve Adults Study TMC114-C211 he safety assessment is based on all safety data from the Phase 3 trial TMC114-C211 comparing darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily versus lopinavir/ritonavir 800/200 mg per day in 689 antiretroviral treatment-naive HIV-1-infected adult subjects. The total mean exposure for subjects in the darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily arm and in the lopinavir/ritonavir 800/200 mg per day arm was 162.5 and 153.5 weeks, respectively.

The majority of the adverse drug reactions (ADRs) reported during treatment with darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily were mild in severity. The most common clinical ADRs to darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily (greater than or equal to 5%) of at least moderate intensity (greater than or equal to Grade 2) were disarrhea, headache, abdominal pain and rash. 2.3% of subjects in the darunavir tablets/ritonavir and discontinued traitment due to ADR. ADRs to darunavir tablets/rinoavir 800/100 mg once daily of at least moderate intensity (greater than or equal to Grade 2) in antiretroviral treatment naive HIV-1-infected adult subjects are presented in Table 5 and subsequent text below the tablet. Table 5: Selected Clinical Adverse Drug Reactions to daranavir tablets/ritonavir 800/100 mg Once Daily* of at Least Moderate Intensity (> Grade 2) Occurring in > 2% of Antiretroviral Treatment-Naïve NH*-1-Intensite Adult Subjects System Organ Class,

%	N = 343	per usy + TDF/FTC N = 346			
Gastrointestinal Disorders					
Abdominal pain	6%	6%			
Diarrhea	9%	16%			
Nausea	4%	4%			
Vomiting	2%	4%			
General Disorders and Administration Site Conditions					
Fatigue	< 1%	3%			
Metabolism and Nutrition Disorders					
Anorexia	2%	< 1%			
Nervous System Disorders					
Headache	7%	6%			
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders					
Rash	6%	7%			
N-total number of subjects per treatment group TDF = bendrowir disporposit numarate FTC = entricitabaine * Excluding laboratory abnormalities reported as ADRs					
ana Common Advassa Bonetions					

Less Common Adverse Reactions
Treatment-emergent ADRs of at least moderate intensity (greater than or equal to Grade 2) occurring in less than 2% of antiretrovi once daily are listed below by body system:
Gastrointestinal Disorders: acute pancreathis, dyspepsia, flatulence
Gastrointestinal Disorders: acute pancreathis, dyspepsia, flatulence
General Disorders and Administration Site Conditions: asthenia
Hepatholiary Disorders: (etrug) hypersensitivity, immune reconstitution syndrome
Metabolism and Nutrition Disorders (ababets mellitus
Muscaloskeletal and Connective Tissue Disorders: myalgia, osteonecrosis
Psychiatric Disorders: abnormal dreams
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: angioedema, pruritus, Stevens-Johnson Syndrome, urticaria

elected Grade 2 to 4 laboratory abnormalities that represent a worsening from baseline observed in antiretroviral treatment-naive adult subjects treated with darunavir tablets/ritonavir 800/100 mo once dailv are

presented in Table 6.
Table 6: Grade 2 to 4 Laboratory Abnormalities Observed in Antiretroviral Treatment-Naïve HIV-1 Infected Adult Subjects*

		TMC114-C211				
Laboratory Parameter Preferred Term, %	Limit	darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily + TDF/FTC	lopinavir/ritonavir 800/200 mg per day + TDF/FTC			
Biochemistry						
Alanine Aminotransferase						
Grade 2	> 2.5 to ≤ 5 X ULN	9%	9%			
Grade 3	> 5 to ≤ 10 X ULN	3%	3%			
Grade 4	> 10 X ULN	< 1%	3%			
Aspartate Aminotransferase						
Grade 2	> 2.5 to ≤ 5 X ULN	7%	10%			
Grade 3	> 5 to ≤ 10 X ULN	4%	2%			
Grade 4	> 10 X ULN	1%	3%			
Alkaline Phosphatase						
Grade 2	> 2.5 to ≤ 5 X ULN	1%	1%			
Grade 3	> 5 to ≤ 10 X ULN	0%	< 1%			
Grade 4	> 10 X ULN	0%	0%			
Hyperbilirubinemia						
Grade 2	> 1.5 to ≤ 2.5 X ULN	< 1%	5%			
Grade 3	> 2.5 to ≤ 5 X ULN	< 1%	< 1%			
Grade 4	> 5 X ULN	0%	0%			
Triglycerides						
Grade 2	5.65-8.48 mmol/L 500-750 mg/dL	3%	10%			
Grade 3	8.49-13.56 mmol/L 751-1200 mg/dL	2%	5%			
Grade 4	> 13.56 mmol/L > 1200 mg/dL	1%	1%			
Total Cholesterol						
Grade 2	6.20-7.77 mmol/L	23%	27%			
Grade 3	240-300 mg/dL > 7.77 mmol/L > 300 mg/dL	1%	5%			
Low-Density Lipoprotein Cholesterol	> 300 Hig/dL					
Grade 2	4.13-4.90 mmol/L 160-190 mg/dL	14%	12%			
Grade 3	≥ 4.91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	9%	6%			
Elevated Glucose Levels						
Grade 2	6.95-13.88 mmol/L 126-250 mg/dL	11%	10%			
Grade 3	13.89-27.75 mmol/L 251-500 mg/dL	1%	<1%			
Grade 4	> 27.75 mmol/L > 500 mg/dL	0%	0%			
Pancreatic Lipase						
Grade 2	> 1.5 to ≤ 3 X ULN	3%	2%			
Grade 3	> 3 to ≤ 5 X ULN	< 1%	1%			
Grade 4	> 5 X ULN	0%	< 1%			
Pancreatic Amylase						
Grade 2	> 1.5 to ≤ 2 X ULN	5%	2%			
Grade 3	> 2 to ≤ 5 X ULN	5%	4%			
01-1	FVIIIN	00/	. 40/			

6.2 Clinical Trials Experience: Treatment-Experienced Adults Study TMC114-C214 is based on all safety data from the Phase 3 trial TMC114-C214 comparing darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily versus lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily supplied adult subjects. The total mean exposure for subjects in the darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily arm and in the lopinavir/ritonavir 400/100 mg 7ad 76 A week. Sresectively. The safety assessment is based on all sa antiretroviral treatment-experienced HIV-twice daily arm was 80.7 and 76.4 weeks, The majority of the ADRs reported during treatment with darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily were mild in severity. The most common clinical ADRs to danuavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily greater than or equal to 5%) of at least moderate intensity (greater than or equal to 5%) of at least moderate intensity (greater than or equal to 6xade 2) were diarrhea, nausea, rash, abdominal pain and vomiting. 4.7% of subjects in the darunavir tablets/ritonavir am discontinued treatment due to ADRs. ADRs to draumavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily of at least moderate intensity (greater than or equal to Grade 2) in antiretroviral treatment-experienced HIV-1-infected adult subjects are presented in Table 7 and subsequent text below the table Table 7: Selected Clinical Adverse Drug Reactions to damnavir tablets/ritonavir 600/100 mg Twice Daily* of at Least Moderate Intensity (> Grade 2) Occurring in > 2% of Antiretroviral Treatment-Experienced HVV-1-intended Adult Subjects

	Randomized Study TMC114-C214				
System Organ Class, Preferred Term, %	darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily + OBR N = 298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily + OBR N = 297			
Gastrointestinal Disorders					
Abdominal distension	2%	< 1%			
Abdominal pain	6%	3 %			
Diarrhea	14%	20%			
Dyspepsia	2%	1%			
Nausea	7%	6 %			
Vomiting	5%	3 %			
General Disorders and Administration Site Conditions					
Asthenia	3%	1 %			
Fatigue	2%	1 %			
Metabolism and Nutrition Disorders					
Anorexia	2%	2 %			
Diabetes mellitus	2%	< 1%			
Nervous System Disorders					
Headache	3%	3 %			
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders					
Rash	7%	3%			
N=total number of subjects per treatment group OBR = optimized background regimen * Excluding laboratory abnormalities reported as ADRs					

flusculoskeletal and Connective Tissue Disorders sychiatric Disorders: abnormal dreams			
kin and Subcutaneous Tissue Disorders: pruritus	s, urticaria		
aboratory abnormalities: elected Grade 2 to 4 laboratory abnormalities tha	at represent a worsening from baseline	observed in antiretroviral treatment-experienced adult subjects	s treated with darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg tv
aily are presented in Table 8.			
Table 8: Grade 2 to 4 Laboratory Abnorm	alities Observed in Antiretroviral Treat	ment-Experienced HIV-1-Infected Adult Subjects*	
		Randomized Str TMC114-C21	10y 4
Laboratory Parameter Preferred Term, %	Limit	darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily + OBR	lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily + OBR
Biochemistry			-
Alanine Aminotransferase			
Grade 2	> 2.5 to ≤ 5 X ULN	7%	5 %
Grade 3	> 5 to ≤ 10 X ULN	2%	2 %
Grade 4	> 10 X ULN	1%	2%
Aspartate Aminotransferase			
Grade 2	> 2.5 to ≤ 5 X ULN	6%	6 %
Grade 3	> 5 to ≤ 10 X ULN	2%	2 %
Grade 4 Alkaline Phosphatase	> 10 X ULN	< 1%	2 %
Grade 2	> 2.5 to ≤ 5 X ULN	< 1%	0 %
Grade 3	> 5 to ≤ 10 X ULN	< 1%	< 1%
Grade 4	> 10 X ULN	0%	0 %
Hyperbilirubinemia	> 10 X OLN	0.0	0 70
Grade 2	> 1.5 to ≤ 2.5 X ULN	< 1%	2 %
Grade 3	> 2.5 to ≤ 5 X ULN	< 1%	< 1%
Grade 4	> 5 X ULN	< 1%	0 %
Triglycerides			
Grade 2	5.65-8.48 mmol/L 500-750 mg/dL	10%	11%
Grade 3	8.49-13.56 mmol/L 751-1200 mg/dL	7%	10%
Grade 4	> 13.56 mmol/L > 1200 mg/dL	3%	6 %
Total Cholesterol			
Grade 2	6.20-7.77 mmol/L 240-300 mg/dL	25%	23%
Grade 3	> 7.77 mmol/L > 300 mg/dL	10%	14%
Low-Density Lipoprotein Cholesterol			
Grade 2	4.13-4.90 mmol/L 160-190 mg/dL	14%	14%
Grade 3	≥ 4.91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	8%	9%
Elevated Glucose Levels			
Grade 2	6.95-13.88 mmol/L 126-250 mg/dL	10%	11%
Grade 3	13.89-27.75 mmol/L 251-500 mg/dL	1%	< 1%
Grade 4	> 27.75 mmol/L > 500 mg/dL	< 1%	0%
Pancreatic Lipase			
Grade 2	> 1.5 to ≤ 3 X ULN	3%	4%
Grade 3	> 3 to ≤ 5 X ULN	2%	< 1%
Grade 4	> 5 X ULN	< 1%	0%
Pancreatic Amylase	> 1.5 to < 2 V III N	69/	7%
Grade 2 Grade 3	> 1.5 to ≤ 2 X ULN > 2 to ≤ 5 X ULN	6% 7%	7% 3%
Grade 4	> 2 to ≤ 5 X ULN > 5 X ULN	7% 0%	0%
GIAUC 4	> 3 A ULN	U76	U%

6.4 Patients co-infected with hepatitis B and/or hepatitis C virus

Phase 2b studies and Phase 3 studies with darunavir tablets/ritonavir: abdominal pain, acute hepatitis, sed, hypercholesterolemia, hypertylcemia, hypertriglyceridemia, immune reconstitution syndrome, low vomiting.
erse events and clinical chemistry abnormalities was not higher than in subjects receiving darunavir

There were no Grade 3 or 4 laboratory abnormalities con 5.6 Postmarketing Experience		
heir frequency or establish a causal relationship to drug	proval use of darunavir tablets. Because these events are re exposure.	reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate
	on with HMG-CoA reductase inhibitors and darunavir tabl	
n addition, toxic epidermal necrolysis, acute generalized DRUG INTERACTIONS	exanthematous pustulosis and drug rash with eosinophi	lia and systemic symptoms have been reported rarely [see Warnings and Precautions (5.3)].
See also Contraindications (4) and Clinical Pharmacolog	v (12.3).	
Darrinavir tablets co-administered with ritonavir is an inh	ibitor of CYP3A and CYP2D6. Co-administration of darun	navir tablets and ritonavir with drugs that are primarily metabolized by CYP3A and CYP2D6 may
7.2 Potential for Other Drugs to Affect Darunavir	which could increase or prolong their therapeutic effect	
Darunavir and ritonavir are metabolized by CYP3A. Drug: and ritonavir. Co-administration of darunavir and ritonavi	s that induce CYP3A activity would be expected to increas ir and other drugs that inhibit CYP3A may decrease the cl	se the clearance of darunavir and ritonavir, resulting in lowered plasma concentrations of darunavir learance of darunavir and ritonavir and may result in increased plasma concentrations of darunavir
and ritonavir (see Table 9). 7.3 Established and Other Potentially Significant Drug	Interactions	
Table 9 provides dosing recommendations as a result of expected magnitude of interaction and potential for serio	drug interactions with darunavir tablets/ritonavir. These r us adverse events or loss of efficacy.	ecommendations are based on either drug interaction studies or predicted interactions due to the
Table 9 : Established and Other Potentially Significan	t Drug Interactions: Alterations in Dose or Regimen Ma	by Be Recommended Based on Drug Interaction Studies or Predicted Interaction
Concomitant Drug Class:	Effect on Concentration of Darunavir or Concomitant	Clinical Comment
Drug Name HIV-1-Antiviral Agents: Nucleoside Reverse Transcrip	Drug stase Inhibitors (NRTIs)	
didanosine	⇔darunavir	Didanosine should be administered one hour before or two hours after darunavir tablets/ritonavir
IIIV 4 Anti-iral Assarts IIIV Pastages Inhibitary (DIs)	⇔didanosine	(which are administered with food).
HIV-1-Antiviral Agents: HIV-Protease Inhibitors (PIs) indinavir	↑ darunavir	The appropriate dose of indinavir in combination with darunavir tablets/ritonavir has not been
(The reference regimen for indinavir was indinavir/ritonavir 800/100 mg twice daily.)	↑ indinavir	established.
lopinavir/ritonavir	↓ darunavir ↔ lopinavir	Appropriate doses of the combination have not been established. Hence, it is not recommended to co-administer lopinavir/ritonavir and darunavir tablets, with or without ritonavir.
saquinavir	↓ darunavir	Appropriate doses of the combination have not been established. Hence, it is not recommended
unquinavii	↔ saquinavir	to co-administer saquinavir and darunavir tablets, with or without ritonavir.
HIV-1-Antiviral Agents: CCR5 co-receptor antagonists		
maraviroc	↑ maraviroc	Maraviroc concentrations are increased when co-administered with darunavir tablets/ ritonavir. When used in combination with darunavir tablets/ ritonavir, the dose of maraviroc should be
Other Agents	l	150 mg twice daily.
Antiarrhythmics: e.g.	↑ antiarrhythmics	Concentrations of these drugs may be increased when co-administered with darunavir tablets/
bepridil, lidocaine (systemic),		ritonavir. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring, if available, is recommended for antiarrhythmics when co-administered with darunavir tablets/ritonavir.
quinidine, amiodarone.		
flecainide, propafenone		
digoxin	↑ digoxin	The lowest dose of digoxin should initially be prescribed. The serum digoxin concentrations should be monitored and used for titration of digoxin dose to obtain the desired clinical effect.
Antibacterial: clarithromycin		No dose adjustment of the combination is required for patients with normal renal function. For patients with renal impairment, the following dose adjustments should be considered:
ommoniyon	- Canada Cinyon	For subjects with CLcr of 30-60 mL/min, the dose of clarithromycin should be reduced by
		For subjects with CLcr of < 30 mL/min, the dose of clarithromycin should be reduced by
• Maria de de		75%.
Anticoagulant: warfarin	↓ warfarin ↔ darunavir	Warfarin concentrations are decreased when co-administered with darunavir tablets/ritonavir. It is recommended that the international normalized ratio (INR) be monitored when warfarin is combined with darunavir tablets/ ritonavir.
Anticonvulsant:	↔ darunavir	The dose of either darunavir/ritonavir or carbamazepine does not need to be adjusted when
carbamazepine	↑ carbamazepine	initiating co-administration with darunavir/ritonavir and carbamazepine. Clinical monitoring of carbamazepine concentrations and its dose titration is recommended to achieve the desired
Anticonvulsant:	↔ darunavir	clinical response. Co-administration of darunavir tablets/ritonavir may cause decrease in the steady-state
phenobarbital, phenytoin	↓ phenytoin ↓ phenobarbital	concentrations of phenytoin and phenobarbital. Phenytoin and phenobarbital levels should be monitored when co-administering with darunavir tablets/ritonavir.
Antidepressant: trazodone,	↑ trazodone ↑ desipramine	Concomitant use of trazodone or designamine and darunavir tablets/ritonavir may increase
desipramine	i desipranime	plasma concentrations of trazodone or desipramine which may lead to adverse events such as nausea, dizziness, hypotension and syncope. It trazodone or desipramine is used with darunavir tablets/ritonavir, the combination should be used with caution, and a lower dose of trazodone
Antifungals:	↑ ketoconazole	or desipramine should be considered. Ketoconazole and itraconazole are potent inhibitors as well as substrates of CYP3A. Concomitant
ketoconazole, itraconazole.	↑ darunavir ↑ itraconazole (not studied)	systemic use of ketoconazole, itraconazole, and darunavir/ritonavir may increase plasma concentration of darunavir.
voriconazole	↓ voriconazole (not studied)	Plasma concentrations of ketoconazole or itraconazole may be increased in the presence of darunavir/ritonavir. When co-administration is required, the daily dose of ketoconazole or
		itraconazole should not exceed 200 mg.
		Plasma concentrations of voriconazole may be decreased in the presence of darunavir/ritonavir. Voriconazole should not be administered to patients receiving darunavir/ritonavir unless an assessment of the benefit/risk ratio justifies the use of voriconazole.
Anti-gout:	↑ colchicine	
colchicine	T CONCINCING	Treatment of gout-flares - co-administration of colchicine in patients on darunavir tablets/ritonavir: 0.6 mg (1 tablet) x 1 dose, followed by 0.3 mg (half tablet) 1 hour later. Treatment course to be repeated no earlier than 3 days.
		Prophylaxis of gout-flares - co-administration of colchicine in patients on darunavir tablets/ritonavir:
		If the original regimen was 0.6 mg twice a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once a day.
		If the original regimen was 0.6 mg once a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once every other day.
		Treatment of familial Mediterranean fever – co-administration of colchicine in patients on darunavir tablets/ritonavir:
		maximum daily dose of 0.6 mg (may be given as 0.3 mg twice a day). Patients with renal or hepatic impairment should not be given colchicine with darunavir tablets/
		ritonavir.
Antimalarials: artemether/lumefantrine	↓ artemether ↓ dihydroartemisinin	The combination of darunavir tablets and artemether/lumefantrine can be used without dose adjustments. However, the combination should be used with caution as increased lumefantrine
	↑ lumefantrine ↔ darunavir	exposure may increase the risk of QT prolongation.
Antimycobacterial:	↑ darunavir ↑ rifabutin	Dose reduction of rifabutin by at least 75% of the usual dose (300 mg once daily) is recommended
	↑ 25-0-desacetylrifabutin	(i.e., a maximum dose of 150 mg every other day). Increased monitoring for adverse events is warranted in patients receiving this combination and further dose reduction of rifabutin may be
The reference regimen for rifabutin was 300 mg once daily		necessary.
Antipsychotics: quetiapine	↑ quetiapine	Initiation of darunavir tablets with ritonavir in patients taking quetiapine: Consider alternative antiretroviral therapy to avoid increases in quetiapine exposures. If co-
quotapino		administration is necessary, reduce the quetiapine dose to 1/6 of the current dose and monitor for quetiapine-associated adverse reactions. Refer to the quetiapine prescribing information for
		for quetapine associated developments. Refer to the quetapine prescribing information for recommendations on adverse reaction monitoring. Initiation of quetiapine in patients taking darunavir tablets with ritonavir
		Refer to the quetiapine in patients taking darunavir tablets with monavir
ß-Blockers:	↑ beta-blockers	Caution is warranted and clinical monitoring of patients is recommended. A dose decrease may be needed for these drugs when co-administered with darunavir tablets/ritonavir.
e.g. metoprolol, timolol		
Calcium Channel Blockers: e.g.	↑ calcium channel blockers	Plasma concentrations of calcium channel blockers (e.g., felodipine, nifedipine, nicardipine) may increase when darunavir tablets/ritonavir are co-administered. Caution is warranted and clinical
e.g. felodipine, nifedipine,		monitoring of patients is recommended.
nicardipine	L decourse	Control describerance indexes 00000 and an in-
Corticosteroid: Systemic:	↓ darunavir	Systemic dexamethasone induces CYP3A and can thereby decrease darunavir plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect to darunavir tablets.
dexamethasone Corticosteroid:	↑ fluticasone	Concomitant use of inhaled fluticasone and darunavir tablets/ritonavir may increase plasma
Inhaled/Nasal: fluticasone		concentrations of fluticasone. Alternatives should be considered, particularly for long term use.
Endothelin receptor antagonists:	↑ bosentan	Co-administration of bosentan in patients on darunavir tablets/ritonavir:

Darunavir tablets/ritonavir has been studied in combination with other antiretroviral agents in 3 Phase II trials. TMC114-C212, in which 80 antiretroviral treatment-experience to less than 18 years of age and weighing at least 20 kg were included, TMC114-C2236, in which 21 antiretroviral treatment-experienced HIV1-infected pediatric subjects 31 extens 10 years of the conditional pediatric subjects 31 extens 10 years of the conditional pediatric subjects 31 extens 10 years of the conditional pediatric subjects 31 extens 10 years of the conditional pediatric subjects 32 extens 10 years and weighing at C212 and C228 trials evaluated darunavir tablets/ritonavir twice daily dosing and the TMC114-C230 trial evaluated darunavir tablets/ritonavir once daily dosing /see Use in \$10 years of the conditional pediatric years of the conditional years of the conditional pediatric years of the conditional years of the years of the conditional years of the conditional years of the co

There were no Grade 3 or 4 laboratory abnormalities considered as ADRs in this study. Study TMC114-C230

Studies (14-4).
Frequency, type, and severity of ADRs in pediatric subjects were comparable to those observed in adults.
Study TMC114-C212
Clinical ADRs to dannavir tablets/ritonavir (all grades, greater than or equal to 3%), were vomiting (13%), diarrhea (11%), abdominal pain (10%), headache (9%), rash (5%), nausea (4%) and fatigue (Grade 3 or 4 shootony abnormalities were ALT increased (Grade 3 c. 3%; Grade 4 1.1%), AST increased (Grade 3 : 1%), pancreatic amylase increased (Grade 3 : 4%, Grade 4 : 1%), pancreatic inpase increased (Grade 3 : 5%). In this choisesterol increased (Grade 5 : 1%), and LDL increased (Grade 3 : 3%).
Study TMC114-C228
Clinical ADRs to danuarir tablets/ritonavir (all grades, greater than or equal to 5%), were diarrhea (24%), vomitting (19%), and rash (19%), abdominal pain (5%) and anorexia (5%).

Clinical ADRs to darunavir tablets/ritonavir (all grades, greater than or equal to 3%), were vomiting (33%), nausea (25%), diarrhea (16.7%), abdominal pain (8.3%), decreased appetite (8.3%), pruritus (8.3%), and rash (6.3%).

		ritonavir.
Antimalarials: artemether/lumefantrine	↓ artemether ↓ dihydroartemisinin ↑ lumefantrine ↔ darunavir	The combination of darunavir tablets and artemether/lumefantrine can be used without dose adjustments. However, the combination should be used with caution as increased lumefantrine exposure may increase the risk of QT prolongation.
Antimycobacterial: rifabutin The reference regimen for rifabutin was 300 mg once daily	↑ darunavir ↑ rifabutin ↑ 25-0-desacetylrifabutin	Dose reduction of rifabutin by at least 75% of the usual dose (300 mg once daily) is recommended (i.e., a maximum dose of 150 mg every other day). Increased monitoring for adverse events is warranted in patients receiving this combination and further dose reduction of rifabutin may be necessary.
Antipsychotics: quetapine	† quetiapine	Initiation of darunavir tablets with ritonavir in patients taking quetiapine. Consider alternative antiretroviral therapy to avoid increases in quetiapine exposures. It co- administration is necessary, reduce the quetiapine does to 1/6 of the current dose and monitor for quetapine-associated adverse reactions. Refer to the quetapine prescribing information for recommendations on adverse reaction monitoring, initiation of quetapine in patients taking darunavir tablets with ritonavir Refer to the quetapine prescribing information for initial dosing and titration of quetapine
6-Blockers: e.g. metoprolol. timolol	↑ beta-blockers	Caution is warranted and clinical monitoring of patients is recommended. A dose decrease may be needed for these drugs when co-administered with darunavir tablets/ritonavir.
Calcium Channel Blockers: e.g. felodipine, nifedipine, nicardipine	↑ calcium channel blockers	Plasma concentrations of calcium channel blockers (e.g., felodigine, niledigine, nicardigine) may increase when darunavir tablets/ritonavir are co-administered. Caution is warranted and clinical monitoring of patients is recommended.
Corticosteroid: Systemic: dexamethasone	↓ darunavir	Systemic dexamethasone induces CYP3A and can thereby decrease darunavir plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect to darunavir tablets.
Corticosteroid: Inhaled/Nasal: fluticasone	↑ fluticasone	Concomitant use of inhaled fluticasone and darunavir tablets/ritonavir may increase plasma concentrations of fluticasone. Alternatives should be considered, particularly for long term use.
Endothelin receptor antagonists: bosentan	↑ bosentan	Co-administration of bosentan in patients on darunavir tablets/ritonavir: In patients who have been receiving darunavir tablets/ritonavir for at least 10 days, start bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability. Co-administration of darunavir tablets/ritonavir in patients on bosentan;
		Discontinue use of bosentan at least 36 hours prior to initiation of darunavir tablets/ritonavir. After at least 10 days following the initiation of darunavir tablets/ritonavir, resume bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability.
Hepatitis C Virus (HCV) Direct-Acting Agents: NS3-4A protease inhibitors: boceprevir telaprevir	↓ darunavir ↓ boceprevir ↓ telaprevir	Concomitant administration of darunavir tablets/ritonavir and boceprevir or telaprevir resulted in reduced steady-state exposures to darunavir and boceprevir or telaprevir. It is not recommended to co-administer boceprevir or telaprevir and darunavir tablets/ritonavir.
HMG-CoA Reductase Inhibitors: pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin	↑ pravastatin ↑ atorvastatin ↑ rosuvastatin	Titrate atorvastatin, pravastatin or rosuvastatin dose carefully and use the lowest necessary dose while monitoring for safety. Do not exceed atorvastatin 20 mg/day.
Immunosuppressants: e.g. cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	† immunosuppressants	Plasma concentrations of cyclosporine, tacrolimus or sirolimus may be increased when co- administered with darunavir tablets/ritonavir. Therapeutic concentration monitoring of the immunosuppressive agent is recommended when co-administered with darunavir tablets/ritonavir.
Inhaled beta agonist: salmeterol	† salmeterol	Concurrent administration of salmeterol and darunavir tablets/ritonavir is not recommended. The combination may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations and sinus tachycardia.
Other Agents Narcotic Analgesic/Treatment of Opioid Dependence: methadone, buprenorphine, buprenorphine/naloxone	↓ methadone ↔ buprenorphine, naloxone ↑ norbuprenorphine (metabolite)	No adjustment of methadone dosage is required when initiating co-administration of darunavir tablets/ritonavir. However, clinical monitoring is recommended as the dose of methadone during maintenance therapy may need to be adjusted in some patients. No dose adjustment for buperenphine or buperenphine/makoone is required with concurrent administration of darunavir tablets/ritonavir. Clinical monitoring is recommended if darunavir tablets/ritonavir and buperenphine or buperenphine/nakoone are coadministered.
Neuroleptics: e.g. risperidone, thioridazine	↑ neuroleptics	A dose decrease may be needed for these drugs when co-administered with darunavir tablets/ ritonavir.
Oral Contraceptives/estrogen: ethinyl estradiol, norethindrone	↓ ethinyl estradiol ↓ norethindrone	Plasma concentrations of ethinyl estradiol are decreased due to induction of its metabolism by ritonavir. Alternative methods of nonhormonal contraception are recommended.
PDE-shibitors: -0, -0, -0, -0, -0, -0, -0, -0, -0, -0,	PDE-5 inhibitors (only the use of sildenafil at doses used for treatment of erectile dysfunction has been studied with danuasvir tablets/ ritonavir)	Co-administration with darunavir tablets/intonavir may result in an increase in PDE-5 inhibitor-associated adverse events, including hypotension, syncope, visual disturbances and praises in Use of PDE-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension (PAM): Use of sildenafil is contraindicated when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAM): The following dose adjustments are recommended for use of tadalafil with darunavir accommendation of the sildenafil and properties of tadalafil with darunavir according darunavir bablets in patients on darunavir tablets/intonavir. In patients or exceeding darunavir bablets of one one daily host of the patients of the p
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): sertraline, paroxetine	darunavir ↓ sertraline ↓ paroxetine	If sertraline or paroxetine is co-administered with darunavir tablets/ritonavir, the recommended approach is a careful dose titration of the SSF blased on a clinical assessment of antidepressant response. In addition, patients on a stable dose of sertraline or paroxetine who start treatment with darunavir tablets/ritonavir should be monitored for antidepressant response.
Sedatives.Hypnotics: parenterally administered midazolam	↑ midazolam	Concomitant use of parenteral midazolam with darunavir tablets /ritonavir may increase plasma concentrations of midazolam. Co-administration should be done in a setting which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dosage reduction for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered. Co-administration of oral midazolam with darunavir tablets/ritonavir is CONTRAINDICATED.
	between decision to black feltons de and the delleville.	drugs were evaluated in clinical studies and no dose adjustments are needed for either drug <i>[see</i>

In addition to the drugs included in Table 9, the interaction between darunavir tablets/ritonavir and the following drugs were evaluated in clinical studies and no dose adjustments are needed for either drug /sec/linical/Parramacology (12.3), atazanavir, efavirenz, etravirine, neviropine, omeprazole, ranlidine, rilpivirine and tendorur disporcial fumarate. Using cross-trial comparisons to historical pharmacokinetic and oldulergravir did not appear to affect the pharmacokinetic and draunavir. Darunavir/(ritonavir had no clinically plinicant effect on the pharmacokinetics of dollutegravir Based on the different elimination pathways of the other NRTIs (zidovudine, zalcitabine, emtricitabine, stavudine, lamivudine and abacavir) that are primarily renally excreted, no drug in these drugs and darunavir tablets

a sequate and well-controlled studies have been conducted in pregnant women. Reproduction studies conducted with darmany's showed no embyotoxicity or teatopenicity in mice and rats in the presence or sence of rithowar's earlies and real sin a midable with darmany's alone. In these studies, charman's reposures, (based on AULI) were higher in rats (3-fold), whereas in mice and rabbits, exposures were lower (less than 1-d) compared to those obtained in humans at the recommended clinical dose of darmany' boosted with rithous' alone or in combination with rithous' during lactation. This was due to exposure of pups to drug betances via the milk. Sexual development, fertility and mating performance of offspring were not affected by maternal treatment with darmany' alone or in combination with rithousy' and the rithous' and rithou in the juvenille toxicity study where rats were directly dosed with darunavir, deaths occurred from post-natal day 5 through 11 at plasma exposure levels ranging from 0.1 to 1 of the human exposure levels. In a 4-eek rat toxicology study, when dosing was initiated on post-natal day 23 (the human equivalent of 2 to 3 years of age), no deaths were observed with a plasma exposure (in combination with ritonavir) of 0.1 of he human losame occourse levels.

wiral Pregnancy Registry. To monitor maternal-fetal outcomes of pregnant women exposed to darunavir tablets, an Antiretroviral Pregnancy Registry has been established. Physicians are encouraced to attents by calling 1-800-258-4263. A Nursing Molthers

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV. Although it is not know the Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV. Although it is not know the Center for Disease Control and Prevention and the potential for serious adverse reactions in nursing infants others should be instructed not to breastfeed if they are receiving damanavir tablets. to not administer darunavir tablets/itonavir in pediatric patients below 3 years of age because of toxicity and mortality observed in juvenile rats dosed with darunavir (from 20 mg/kg to 1000 mg/kg) up to days 3 to 26 of age [see Warnings and Precautions (5.11), Use in Specific Populations (8.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Nonclinical Toxicology (13.2)]. zs to zo or age (see Warnings and Precautions (6.11), Use in Specific Populations (8.1), Clinical Pharmacology (12.2) and Neonicial Toxicology (13.2)).

The salety, pharmacolinetic profile, and virologic and immunologic responses of duratural tribletif-infrioavir were evaluated in treatment—specific and the salety of the salety pharmacolinetic profile, and virologic and immunologic responses of duratural tribletif-infrioavir were revealed for clinical trible Time (12.2) (20.1) and (12.2) an

8.5 Geriatric Use inclinatisatusios of darunavir tablets did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. In general, caution should be exercised in the administration and monitoring of darunavir tablets in elderly patients, reflecting the greater frequency of decreased hepatic function, and of concomitant disease or other drug therapy [see Clinical Pharmacology 17/31]. Hepatic Impairment io dose adjustment of darunavir tablets/ritonavir is necessary for patients with either mild or moderate hepatic impairment. No pharmacokinetic or safety data are available regarding the use of darunavir tablets/ritonavir is ubjects with severe hepatic impairment. Therefore, darunavir tablets/ritonavir is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology. Renal Impairment opulation pharmacokinetic analysis showed that the pharmacokinetics of darunavir were not significantly affected in HIV-infected subjects with moderate renal impairment (Gr.C between 30 to su m./mm, n.20,0) op harmacokinetic data are available in HIV-infected subjects with soft data are available in HIV-infected subjects with even erreal impairment or end stage renal diseases, however, because the renal learnance of darunavir is limited, a decrease in total betarance is not expected in patients with renal impairment. As darunavir and ritonavir are highly bound to plasma proteins, it is unlikely that they will be significantly removed by hemodalysis or peritoneal dialysis escellined Pharmacology (12.3). Human experience of acute overdose with darunavir tabitest/ritonavir is limited. Single doses up to 320m of the oral solution of darunavir alone and up to 1600 mg of the tablet formulation of darunavir in combination with tritonavir have been administered to healthy volunteres without untoward symptomatic effects. No specific antidate is available for overdose with darunavir tablets. Treatment of overdose with darunavir tablets consists of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. If indicated, elimination of unabsorbed active substance is to be achieved by emesis. Administration of activated charcoal may also be used to aid in removal of unabsorbed active substance. Since durantive tablet is highly protein bound, dialysis is unlikely to be beneficial in significant removal of the active substance.

Darunavir, has the following chemical name. [(1S.2R-3-[(4-Amino-phenyl)sulfonyl)(2-methylpropyl)aminol-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl)-carbamic acid (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-3-yi ester. Its molecular formula is G_y-H_{y-N},0-S and its molecular weight is 547.66. Darunavir has the following structural formula: Darunavir is an off white to pale brown colored powde Darunavir 400 mine to year orwance poweer.

Darunavir 400 mg savallable a conage, oval shaped, bevel edged, biconvex, film-coated tablet for oral administration. Darunavir 600 mg tablets are available as orange, oval shaped, biconvex, film-coated tablet for oral administration.

Each 400 mg tablet cantains, 400 mg of stamavirs, Each 600 mg tablet contains 600 mg of contains for the inache ingredients colloids silicon dioxide, crospordione, magnesium stearate and silicified microcrystaline cellulose. The tablet film casting, Ogady III drange, contains FD&C yellow #6/sunset yellow FG aluminum lake, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, all deametrics.

		0н \	Ton,	12 CL 12.1	ges for darunavir are expr LINICAL PHARMACOLOG Mechanism of Action ir is an HIV-1 antiviral dru	Υ		navir.		
12.2	Pharmacodynamics									
	pen-label, randomized, placebo- ce daily for seven days.	and active-c	ontrolled, four-wa	y crossover trial, 40	0 healthy subjects were a	dministered suprath	eraputic doses of	darunavir/ritona	vir 1600/100 mg	once daily and 800/1
sided 90	nean maximum darunavir conce 0% Cl on the time-matched mean appear to prolong the QTc interv	changes in (
12.3	Pharmacokinetics									
Pharma	acokinetics in Adults									
General	1									
Darrinay	vir is primarily metabolized by C	VP3A Ritona	vir inhibits CVP3A	thereby increasing	d the plasma concentration	ns of darunavir. Whe	en a single dose of	darunavir tablets	e 600 mg was giv	ven orally in combinati

OBJURNATY IS primarily metabolized by CYYSA. Ritonavir inhibits CYPSA, thereby increasing the plasma concentrations of darunavir. When a single dose of darunavir tablets 600 mg was given orally in combination with 100 mg ritonavir twice daily, there was an approximate 14-fold increase in the systemic exposure of darunavir. Therefore, darunavir tablets should only be used in combination with 100 mg of ritonavir to achieve sufficient responsers of darunavir. The pharmacokinetics of darunavir, co-administered with low dose ritonavir (100 mg), has been evaluated in healthy adult volunteers and in HIV-1-infected subjects. Table 10 displays the population pharmacokinetic estimates of darunavir after oral administration of darunavir abbets/ritonavir 600/100 mg twice daily [based on sparse sampling in 285 patients in study TMC114-C214, 278 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent dataly from Studies IMC114-C223 and darunavir abbets/ritonavir 800/00 mg noce daily based on sparse sampling in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent dataly from Studies IMC114-C213 and darunavir abbets/ritonavir 800/00 mg noce daily based on sparse sampling in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 255 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 255 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 255 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 255 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 255 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 255 patients in Study TMC114-C213 and 280 mg transparent sparse sampling in 255 patients in 355 patients in Study TMC114-C213 and 280 patients in 255 patients in Study TMC114-C213 and 280 p

Table 10: Population Pharmacokinetic Estimates of Darunavir at darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily (Study TMC114-C211, 48-Week Analysis and Study TMC114-C221, 48-Week Analysis and Integrated Data from Studies TMC114-C213 and TMC114-C214, 48-Week Analysis, Studies TMC114-C213 and TMC114-C								
Parameter	Study TMC114-C211 darunavir tablets/ ritonavir 800/100 mg once daily N = 335	Study TMC114-C229 darunavir tablets/ ritonavir 800/100 mg once daily N = 280	Study TMC114-C229 darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily N = 278	Studies TMC114-C213 and TMC114-C202 (integrated data) darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily N =119				
AUC24h (ng•h/mL)*								
Mean ± Standard Deviation	93026 ± 27050	93334 ± 28626	116796 ± 33594	114302 ± 32681	124698 ± 32286			
Median (Range)	87854 (45000-219240)	87788 (45456-236920)	111632 (64874-355360)	109401 (48934-323820)	123336 (67714-212980)			
C _{0h} (ng/mL)								
Mean ± Standard Deviation	2282 ± 1168	2160 ± 1201	3490 ± 1401	3386 ± 1372	3578 ± 1151			
Median (Range)	2041 (368-7242)	1896 (184-7881)	3307 (1517-13198)	3197 (250-11865)	3539 (1255-7368)			
N = number of subjects with	data							
*AUC _{24h} is calculated as AUC _{12h} *2								

nd Bioavailability
-administered with 100 mg ritonavir twice daily, was absorbed following oral administration with a T_{max} of approximately 2.5 to 4 hours. The absolute oral bioavailability of a single 600 mg dose of Effects of Food on 704 Absorption on the Commission multi-roung inclusion wise configuration and one of the Commission o

Elimination
A mass balance study in healthy volunteers showed that after single dose administration of 400 mg ¹⁴C-darunavir, co-administered with 100 mg ritonavir, approximately 79.5% and 13.9% of the a dose of ¹⁴C-darunavir was recovered in the faces and urine, respectively. Inchanged darunavir accounted for approximately 41.2% and 7.% of the administered dose in feces and urine, respectively. The with 100 mg time administeration, the character of darunavir, administeration and co-administeration and co-administeratio

repairs o or repairs o virus ournisection.
The 48-week analysis of the data from Studies TMC114-C211 and TMC 114-C214 in HIV-1-infected subjects indicated that hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection status had no apparent effect on the exposure of damands.

lation pharmacokinetic analysis of darunavir in HIV-1-infected subjects indicated that race had no apparent effect on the exposure to darunavir.

Population pharmacokinetic analysis in HIV-1-infected subjects showed that darunavir pharmacokinetics are not considerably different in the age range (18 to 75 years) evaluated in HIV-1-infected subjects (n = 1/2, age preter than or equal to 65) (see Use in Specific Populations (8.5)). stages on positions pharmacokinetic modeling and simulation, the proposed darunavir tablets/ritonavir once daily dosing regimens for pediatric patients 3 to less than 12 years of age is predicted to result it similar darunavir exposures when compared to the darunavir exposures achieved in treatment-naive adults receiving darunavir inablets/ritonavir 800/1700 mg once daily [see Dosage and Administration (2.2)]. The population behaves in patients in patients in subjects with duranum challenges and patients of the proposed darunavir exposures when compared to the darunavir exposures to the darunavir exposures when compared to the darunavir exposures achieved in the subject to the

Table 11: Population Pharmacokinetic Estimates of Darunavir Exposure (Study TMC114-C230, Study TMC114-C212 and Study TMC114-C228) Following Administration of Doses in Tables 2

	Study TMC114-C230 darunavir tablets/ ritonavir once daily ⁰ tablets/ intonavir twice daily N = 12 N = 74		Study TMC114-C228 darunavir tablets/ritonavir twice daily*			
Parameter			10 to less than 15 kg‡ N = 10	15 to less than 20 kg [§] N = 13		
AUC _{24h} (ng·h/mL) [†]						
Mean ± Standard Deviation	84390 ± 23587	126377 ± 34356	137896 ± 51420	157760 ± 54080		
vledian Range)	86741 (35527-123325)	127340 (67054-230720)	124044 (89688-261090)	132698 (112310-294840)		
Con (ng/mL)						
Mean ± Standard Deviation	2141 ± 865	3948 ± 1363	4510 ± 2031	4848 ± 2143		
vledian Range)	2234 (542-3776)	3888 (1836-7821)	4126 (2456-9361)	3927 (3046-10292)		
AUC _{24h} is calculated as AUC _{12h} Calculated from individual pharm daily.	*2 lacokinetic parameters estimated for W		48 analysis that evaluated a darunavir	up. dose of 20 mg/kg twice daily with ritonavir 3 mg/kg twice on twice daily in TMC114-C228. Calculated from individual d a darunavir dose of 380 mg twice daily.		

Summary statistics for population pharmacokinetic parameter estimates for DRV after administration of DRV/rtv at 800/100 mg q.d. in treatment-naive HIV-1 infected subjects from 12 to < 18 years of aq—Week-48 Analyses Drug Interactions
[See also Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.5), and Drug Interactions (7).] Damawir co-diministent with intoinistent with intoinist is an inhibit or (CYPSA and CYP2D6 De. Os-administration of darunavir and ritonavir with drugs primarily metabolized by CYP3A and CYP2D6 may result in increased plasma concentrations of such drugs, which could increase or prolong their therapeutic effect and adverse events.

Darnawir and ritonavir are metabolized by CYP3A must hardruge CYP3A and activity would be expected to increase the clearance of darunavir and ritonavir, resulting in lowered plasma concentrations of darunavir and ritonavir. Os-administration of darunavir and ritonavir and may result in increased plasma concentrations of darunavir and ritonavir. Drug interaction studies were performed with darunavir and other drugs likely to be co-administered and some drugs commonly used as probes for pharmacokinetic interactions. The effects of co-administration of darunavir on the AUC, Cmax, and Cmin values are summarized in Table 12 (effect of drugs on darunavir) and Table 13 (effect of darunavir on other drugs). For information regarding clinical recommendations s is have been performed with a dose other than the recommended dose of the co-administered drug or darunavir; however, the results are applicable to the recommended dose of the co-

PK C_{max} AUC C_{min}

Co-Administered Drug Darunavir/ ritonavir N

Co-Administered Drug

Co-Administration With Other	HIV Protease Inhibitors							
Atazanavir	300 mg q.d.*	400/100 mg b.i.d. †	13	↔	1.02 (0.96-1.09)	1.03 (0.94-1.12)	1.01 (0.88-1.16)	
Co-Administration With Other	HIV Protease Inhibitors							
Indinavir	800 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	9	1	1.11 (0.98-1.26)	1.24 (1.09-1.42)	1.44 (1.13-1.82)	
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 mg b.i.d.	1200/100 mg b.i.d. [‡]	14	1	0.79 (0.67-0.92)	0.62 (0.53-0.73)	0.49 (0.39-0.63)	
	533/133.3 mg b.i.d.	1200 mg b.i.d [‡] .	15	↓	0.79 (0.64-0.97)	0.59 (0.50-0.70)	0.45 (0.38-0.52)	
Saquinavir hard gel capsule	1000 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	14	1	0.83 (0.75-0.92)	0.74 (0.63-0.86)	0.58 (0.47-0.72)	
Co-Administration With Other	HIV Antiretrovirals		•		•	•		
Didanosine	400 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0.93 (0.86-1)	1.01 (0.95-1.07)	1.07 (0.95-1.21)	
Efavirenz	600 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	1	0.85 (0.72-1)	0.87 (0.75-1.01)	0.69 (0.54-0.87)	
Etravirine	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	15	↔	1.11 (1.01-1.22)	1.15 (1.05-1.26)	1.02 (0.90-1.17)	
Nevirapine	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	8	1	1.40 [§] (1.14-1.73)	1.24 [§] (0.97-1.57)	1.02 [§] (0.79-1.32)	
Rilpivirine	150 mg q.d.	800/100 mg q.d.	15	↔	0.90 (0.81-1)	0.89 (0.81-0.99)	0.89 (0.68-1.16)	
Tenofovir Disoproxil Fumarate	300 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	1	1.16 (0.94-1.42)	1.21 (0.95-1.54)	1.24 (0.90-1.69)	
Co-Administration With HCV N	IS3-4A Protease Inhibitors							
Boceprevir^	800 mg three times daily	600/100 mg b.i.d.	11	1	0.64 (0.58-0.71)	0.56 (0.51-0.61)	0.41 (0.38-0.45)	
Telaprevir	750 mg every 8 hours	600/100 mg b.i.d.	11	1	0.60 (0.56-0.64)	0.60 (0.57-0.63)	0.58 (0.52-0.64)	
	1125 mg every 12 hours	600/100 mg b.i.d.	15	1	0.53 (0.47-0.59)	0.49 (0.43-0.55)	0.42 (0.35-0.51)	
Co-Administration With Other	Drugs							
Artemether/ Lumefantrine	80/480 mg (6 doses at 0, 8, 24, 36, 48, and 60 hours)	600/100 mg b.i.d.	14	↔	1 (0.93-1.07)	0.96 (0.90-1.03)	0.87 (0.77-0.98)	
			1			I	1	

Co-Administration With HCV	NS3-4A Protease Inhibitors						
Boceprevir^	800 mg three times daily	600/100 mg b.i.d.	11	1	0.64 (0.58-0.71)	0.56 (0.51-0.61)	0.41 (0.38-0.45)
Telaprevir	750 mg every 8 hours 1125 mg every 12 hours	600/100 mg b.i.d. 600/100 mg b.i.d.	11	1	0.60 (0.56-0.64) 0.53 (0.47-0.59)	0.60 (0.57-0.63) 0.49 (0.43-0.55)	0.58 (0.52-0.64) 0.42 (0.35-0.51)
					(======================================	(======================================	(
Co-Administration With Othe	er Drugs						
Artemether/ Lumefantrine	80/480 mg (6 doses at 0, 8, 24, 36, 48, and 60 hours)	600/100 mg b.i.d.	14	↔	1 (0.93-1.07)	0.96 (0.90-1.03)	0.87 (0.77-0.98)
Carbamazepine	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	16	↔	1.04 (0.93-1.16)	0.99 (0.90-1.08)	0.85 (0.73-1)
Clarithromycin	500 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	17	↔	0.83 (0.72-0.96)	0.87 (0.75-1.01)	1.01 (0.81-1.26)
Ketoconazole	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	14	1	1.21 (1.04-1.40)	1.42 (1.23-1.65)	1.73 (1.39-2.14)
Omeprazole	20 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	16	↔	1.02 (0.95-1.09)	1.04 (0.96-1.13)	1.08 (0.93-1.25)
Co-Administration With HCV	NS3-4A Protease Inhibitors						
Paroxetine	20 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	16	↔	0.97 (0.92-1.02)	1.02 (0.95-1.10)	1.07 (0.96-1.19)
Ranitidine	150 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	16	↔	0.96 (0.89-1.05)	0.95 (0.90-1.01)	0.94 (0.90-0.99)
Rifabutin	150 mg q.o.d. ¶	600/100 mg b.i.d.	11	î	1.42 (1.21-1.67)	1.57 (1.28-1.93)	1.75 (1.28-2.37)
Sertraline	50 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	13	↔	1.01 (0.89-1.14)	0.98 (0.84-1.14)	0.94 (0.76-1.16)
N = number of subjects with data *q.d. = once daily *b.i.d. = twice daily *The obarmacokinetic parameters of darunavir in this study were compared with				§ 11	q.o.d. = every other	tween-study compari or day or N = 10 for C _{min} in	

	Dose/Schedule				LS Mean Ratio (90% C1) of <u>Co-Administered Drug</u> Pharmacokinetic Parameters With/Without Darunavir		NRTIS NNRTIS	
Co-Administered Drug						No	effect =1	Pls (excluding low-dose
Co-Administration With Other	Co-Administered Drug	Darunavir/ ritonavir	N	PK	C _{max}	AUC	C _{min}	Percentage of Subjects R to All Available ⁹ PIs at Ba excluding Darunavir
Atazanavir	300 mg q.d.*/ 100 mg ritonavir q.d. when administered alone 300 mg q.d. when administered with darunavir/	400/100 mg b.i.d. [†]	13	↔	0.89 (0.78-1.01)	1.08 (0.94-1.24)	1.52 (0.99-2.34)	Johnson VA, Brun-Vez Only counting ARVs, e Based on phenotype (i Commercially available
Indinavir	ritonavir 800 mg b.i.d. /100 mg ritonavir b.i.d. when administered alone 800 mg b.i.d. when administered with darunavir/ ritonavir	400/100 mg b.i.d.	9	î	1.08 (0.95-1.22)	1.23 (1.06-1.42)	2.25 (1.63-3.10)	Week 96 outcomes for subje
Co-Administration With Other						1		j
Lopinavir/Ritonavir	400/100 mg b.i.d. [‡]	1200/100 mg b.i.d.	14	↔	0.98 (0.78-1.22)	1.09 (0.86-1.37)	1.23 (0.90-1.69)	Virologic success HIV-1 R Virologic failure*
	533/133.3 mg b.i.d. [‡]	1200 mg b.i.d.	15	↔	1.11	1.09	1.13	No Virologic data at Week
0	4000	400,400	- 40		(0.96-1.30)	(0.96-1.24)	(0.90-1.42)	Reasons Discontigued study du
Saquinavir hard gel capsule	1000 mg b.i.d. /100 mg ritonavir b.i.d. when administered alone 1000 mg b.i.d. when administered with darunavir/	400/100 mg b.i.d.	12	↔	0.94 (0.78-1.13)	0.94 (0.76-1.17)	0.82 (0.52-1.30)	or death [‡] Discontinued study for Missing data during wi but on study
Co-Administration With Other	ritonavir HIV Antiretrovirals							N = total number of subject
Didanosine	400 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0.84 (0.59-1.20)	0.91 (0.75-1.10)	-	* Includes patients who di 96-week window and p
Dolutegravir	30 mg q.d	600/100 mg b.i.d.	15	1	0.89 (0.83-0.97)	0.78 (0.72-0.85)	0.62 ^Ω (0.56-0.69)	Windows 90 to102 We
Dolutegravir	50 mg q.d.	600/100 mg b.i.d. with 200 mg b.i.d. etravirine	9	1	0.88 (0.78-1)	0.75 (0.69-0.81)	0.63 Ω (0.52-0.76)	§ Other includes: withdrev In Study TMC114-C214 at 9
Efavirenz	600 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	1	1.15	1.21	1.17	lopinavir/ritonavir 400/100 n Studies TMC114-C213 and 1
Etravirine	100 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	14	1	(0.97-1.35) 0.68	(1.08-1.36)	(1.01-1.36) 0.51	Studies TMC114-C213 and second long-term part in wh
Nevirapine	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	8	1	(0.57-0.82) 1.18	(0.54-0.73)	(0.44-0.61) 1.47	HIV-1-infected subjects who M46I/L, G48V, I50L/V, V82A viral load, and the use of ent
Rilpivirine	150 mg q.d.	800/100 mg q.d.	14	1	(1.02-1.37)	(1.12-1.44)	(1.20-1.82) 2.78	The virologic response rate PI(s) and OBR were selecter
Tenofovir Disoproxil Furnarate	300 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	1	(1.56-2.06)	(1.98-2.67)	(2.39-3.24)	included: lopinavir in 36%, boosted Pls. Approximately 1 log ₁₀ versus baseline.
					(1.08-1.42)	(1.10-1.35)	(1.19-1.57)	In the pooled analysis for TM
Maraviroc	150 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	12	1	(1.46-3.59)	4.05 (2.94-5.59)	8 (6.35-10.1)	22 compares the demograph TMC114-C213 and TMC114 Table 22: Demographic a
Maraviroc	150 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d. with 200 mg b.i.d. etravirine	10	1	1.77 (1.20-2.60)	3.10 (2.57-3.74)	5.27 (4.51-6.15)	
Co-Administration With HCV N Boceprevir	800 mg three times daily	600/100 mg b.i.d.	12^		0.75	0.68	0.65	-
Telaprevir	750 mg every 8 hours	600/100 mg b.i.d.		1	(0.67-0.85)	(0.65-0.72)	(0.56-0.76) 0.68	-
		000/100 mg b.i.u.	11	_ *	(0.61-0.67)	(0.61-0.69)	(0.63-0.74)	Demographic Characteris Median Age (years)
Co-Administration With Other Atorvastatin	40 mg q.d. when administered	300/100 mg b.i.d.	15	1	0.56	0.85	1.81	(range, years) Sex
	alone 10 mg q.d. when administered with darunavir/ ritonavir				(0.48-0.67)	(0.76-0.97)	(1.37-2.40)	Male
Artemether	80 mg single dose	600/100 mg b.i.d.	15	1	0.85	0.91 (0.78-1.06)	-	Female Race
Dihydroartemisinin			15	1	(0.68-1.05)	1.12	-	White
Artemether	Artemether/ lumefantrine	600/100 ma h i d	15	1	(0.82-1.39)	(0.96-1.30)	0.97	Black
Dihydroartemisinin	80/480 mg (6 doses at 0, 8, 24, 36, 48, and 60 hours)	600/100 mg b.i.d.	15	*	(0.61-1.11)	(0.69-1.02)	(0.90-1.05)	Hispanic Baseline Characteristics
			15	1	0.82 (0.66-1.01)	0.82 (0.74-0.91)	(0.82-1.22)	Mean Baseline Plasma HIV (log ₁₀ copies/mL)
Lumefantrine			15	1	1.65 (1.49-1.83)	2.75 (2.46-3.08)	2.26 (1.92-2.67)	Median Baseline CD4+ Cel (range, cells/mm ³)
Buprenorphine/ Naloxone	8/2 mg to 16/4 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0.92 [§] (0.79-1.08)	0.89 [§] (0.78-1.02)	0.98 [§] (0.82-1.16)	Percentage of Patients with Load > 100,000 copies/mL
Norbuprenorphine			17	1	1.36 (1.06-1.74)	1.46 (1.15- 1.85)	1.71 (1.29-2.27)	Percentage of Patients with
Carbamazepine	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	16	1	1.43 (1.34-1.53)	1.45 (1.35-1.57)	1.54 (1.41-1.68)	Median Darunavir Fold Cha
Carbamazepine epoxide			16	ļ ,	0.46	0.46	0.48	Median Number of Resista PI mutations
					(0.43-0.49)	(0.44-0.49)	(0.45-0.51)	NNRTI mutations
Clarithromycin	500 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	17	1	1.26 (1.03-1.54)	1.57 (1.35-1.84)	2.74 (2.30-3.26)	NRTI mutations Percentage of Subjects with
Dextromethorphan	30 mg	600/100 mg b.i.d.	12	1	2.27 (1.59-3.26)	2.70 (1.80-4.05)	-	Primary Protease Inhibitor
Dextrorphan				1	0.87 (0.77-0.98)	0.96 (0.90-1.03)	-	≤1 2
Digoxin	0.4 mg	600/100 mg b.i.d.	8	1	1.15	1.36	-	≥3
Ethinyl Estradiol (EE)	Ortho-Novum 1/35 (35 mcg	600/100 mg b.i.d.	11	↓	(0.89-1.48) 0.68	(0.81-2.27) 0.56	0.38	Median Number of ARVs I NRTIs
Norethindrone (NE)	EE / 1 mg NE)		11	↓ ↓	(0.61-0.74)	(0.50-0.63) 0.86	(0.27-0.54) 0.70	NNRTIS
Ketoconazole	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	15	1	(0.83-0.97)	(0.75-0.98)	(0.51-0.97)	Pls (excluding low-dos Percentage of Subjects Re All Available* Pls at Baseli
					(1.81-2.44)	(2.65-3.68)	(6.44-14.55)	All Available [‡] PIs at Baseli Tipranavir and Darunavir
R-Methadone	55-150 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	16	↓	0.76 (0.71-0.81)	0.84 (0.78-0.91)	0.85 (0.77-0.94)	Percentage of Subjects wit Enfuvirtide
Omeprazole	40 mg single dose	600/100 mg b.i.d.	12	1	0.66 (0.48-0.90)	0.58 (0.50-0.66)		* Johnson VA, Brun-Vezin
5-hydroxy omeprazole				1	0.93 (0.71-1.21)	0.84 (0.77-0.92)	•	† Based on phenotype (An ‡ Commercially available F
Paroxetine	20 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	16	1	0.64 (0.59-0.71)	0.61 (0.56-0.66)	0.63 (0.55-0.73)	Week 96 outcomes for subje
Pravastatin	40 mg single dose	600/100 mg b.i.d.	14	1	1.63 (0.95-2.82)	1.81 (1.23-2.66)	-	Table 23: Outcomes of Ra
Rifabutin	150 mg q.o.d. when administered with darunavir tablets/ritonavir	600/100 mg b.i.d. #	11	1	0.72 (0.55-0.93)	0.93 (0.80-1.09)	1.64 (1.48-1.81)	
25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin	300 mg q.d. when administered alone		11	1	(4.04-5.63)	9.81 (8.09-11.9)	27.1 (22.2-33.2)	-
Sertraline	50 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	13	Ų.	0.56 (0.49-0.63)	0.51 (0.46-0.58)	0.51 (0.45-0.57)	Virologic Responders confirmed at least 1 log ₁₀ baseline through Week 96
Sildenafil	100 mg (single dose) administered alone 25 mg (single dose) when administered with darunavir/	400/100 mg b.i.d.	16	Ť	0.62 (0.55-0.70)	0.97 (0.86-1.09)		at Week 96) Virologic failures Lack of initial response*
S-warfarin	ritonavir 10 mg single dose	600/100 mg b.i.d.	12	1	0.92	0.79	-	Rebounder T
7.011.0 7.	g single door	ood, oo mg o.i.u.			(0.86-0.97)	(0.73-0.85)		Never Suppressed [‡]

•	q.d. = once daily
†	b.i.d. = twice daily
Ŧ	The pharmacokinetic parameters of lopinavir in this study were compared with the pharmacokinetic parameters following administration of lopinavir/ritonavir 400/100 mg b.i.d.
§	ratio is for buprenorphine; mean C _{max} and AUC ₂₄ for naloxone were comparable when buprenorphine/naloxone was administered with or without darunavir tablets/ritonavir
1	q.o.d. = every other day
ø	In comparison to rifabutin 300 mg q.d.
	N = 11 for the test arm

N = 11 for the test arm
N = 11 for the test arm
N = 14 for Cmax
Noted as C₁ or C₂ of in the dolutegravir U.S. prescribing information
A cockulal study was conducted in 12 healthy volunteers to evaluate the effect of steady state pharmacokinetics of darunavir tablets/ritonavir on the activity of CYP2D6 (using dexfromethorphan as probe substrate), CYP2C9 (using warfarin as probe substrate), and CYP2C19 (using omeprazole as probe substrate). The pharmacokinetic results are shown in Table 13. 12.4 Microbiology Mechanism of Action Darunavir is an inhibit hibitor of the HIV-1 protease. It selectively inhibits the cleavage of HIV-1 encoded Gag-Pol polyproteins in infected cells, thereby preventing the formation of mature virus particles

1.42 1.23 (1.24-1.63) (0.97-1.57)

Darmavir exhibits activity against laboratory strains and clinical isolates of HIV-1 and laboratory strains of HIV-2 in acutely infected T-cell lines, human peripheral blood mononouclear cells and human monocytes/macrophages with median ECSO values ranging from 1.2 to 8.5 nkl (0.7 to 5 ng/mL). Darmavir demonstrates antiviria activity in cell culture against a broad panel of HIV-1 group M (A, B, C, D, E, F, G), and group 0 primary sloaties with ECSO values ranging from 1.2 to 4.3 ml. The ECSO value of darmavire increases by a median factor of 5.4 nit he presence of human service. Darmavir did not arising primary solution with the PIs amprenavir, dazarawir, indiravir, lopinavir, refinesiv, rinoxer, sequinavir, or typicalwir, the M(NRTIs abacturit, didarcosine, emiricitables, lamivudine, stavudine, tendority, zalicitables, or 2 docudente, the MRTIS clear/micital registration, rightyrine, existence (carriering, or reinspirente, and the tolsient inhibitor entirevities). Resistance

Cell Culture HIV-1 isolates with a decreased susceptibility to darunavir have been selected in cell culture and obtained from subjects treated with darunavir/intonavir. Darunavir-resistant virus derived in cell culture from wild-type HIV-1 had 21-to 88-fold decreased susceptibility to darunavir and developed 2 to 4 of the following amino acid substitutions 5370, R41E/T, K550, H690, K70E, T745, V771, or 185V in the protease. Selection in cell culture of darunavir resistant HIV-1 from nine HIV-1 strains harboring multiple PI resistance-associated mutations resulted in the overall emergence of 22 mutations in the protease gene, coding or amino acid substitutions 1570, H750, H750 values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s Mt to 3-64 in Mt.

Values ranging from 12s tabler explicits, 14 had reduced susceptibility (greater than 10-fold) to lopinavir at baseline.

The 84-evek availage of the Phase 3 body 1 MC11-6/220 the number of virologic failures (including those who discontinued before suppression after Week 4) are 282-85, (759-98) in the group of subjects receiving darmawir tablets/intonavir 800/100 mg once daily compared to 19%, (562-98) of subjects receiving darmawir tablets/intonavir 800/100 mg once daily and had post-baseline genotypes showed that 8 subjects (860: 13%) had solicated that developed 19 resistance-associated substitutions associated substitutions compared to 5 subjects (569: 13%) on darmawir 100/100 mg once daily and had post-baseline genotypes showed that 8 subjects (860: 13%) had solicated that developed 48-154 Adelined 19% resistance-associated substitutions associated with decreased susceptibility to darmawir. I subject is ceitable in the darmawir biother/intonavir 800/100 mg once daily arm, developed substitutions (224, M466, 1702 van Id-8/42 associated value substitutions associated with decreased susceptibility to darmawir. I subject is ceitable in the analysis of the subject is subject to the subject is developed 19 resistance-associated substitutions associated with decreased susceptibility to darmawir. I subject is ceitable in the subject is subject to developed 19 resistance associated substitutions associated with decreased susceptibility to darmawir. I subject is developed 19 resistance associated substitutions associated with decreased susceptibility to an NRTI included in the trailment regiment. treatment regimen.

Clinical studies of darumavir tablets/ritonavir in treatment-naive subjects: In the 192-week as-treated analysis censoring those who discontinued before Week 4 of the Phase 3 Study TMC114-C211, the percentage of virologic failures (never suppressed, rebounders and discontinued before achieving suppression) was 25% (64/288) in the group of subjects receiving darumavir tablets/ritonavir 800/100 mp one daily compared to 29% (76/280) of subjects receiving pointaviritonavir 800/100 mp one daily compared to 29% (76/280) of subjects receiving pointaviritonavir 800/200 mp per day. In the darumavir subtes //fronavir subtes

Cross-resistance
Cross-In Study TMC114-C214, the 7 darunavir tablets/ritonavir virologic failures with reduced susceptibility to darunavir at failure were also resistant to the approved Pls (fos)amprenavir, atazanavir, lopinavir, indinavir, and nelfinavir at failure. Six of these 7 were already PI-resistant at baseline. Genotypic and/or phenotypic analysis of baseline virus may ald in determining darunavir susceptibility before initiation of darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily therapy. The effect of baseline genotype and phenotype on virologic response at 99 weeks was analyzed in as treated analyses using pooled data from the Phase 2b studies (Sudiest TMC114-C213, TMC114-C202, and TMC114-C215), method in the Carlo of t

# IAS-Defined Primary PI Substitutions	Overall	De Novo ENF	Re-Used/ No ENF			
All	44% (192/439)	54% (61/112)	40% (131/327)			
0 - 4	50% (162/322)	58% (49/85)	48% (113/237)			
5	22% (16/74)	47% (9/19)	13% (7/55)			
≥6	9% (3/32)	17% (1/6)	8% (2/26)			
IAS Primary PI Substitutions (2008): D30N, V32I, L33F, M46UL, L17AV, G48V, ISOLV, IS4L or M, T74P, L76V, R44V or 189V was associated with a decreased virologic response to darunavir tablets/ritonavir. In presence at baseline of two or more of the substitutions V111, V32I, L33F, H37V, IS6V, IS4L or M, T74P, L76V, R44V or 189V was associated with a decreased virologic response to darunavir tablets/ritonavir. In substitutions virologic outcome. Response rates associated with a decreased virologic response to darunavir tablets/ritonavir. In additional response rates associated with a decreased virologic response to darunavir phenotype had 0 to 1.7 and greater than or equal to 3 of these substitutions, respectively. Baseline darunavir phenotype (print in suscephibility relative to reference) was shown to be a predictive factor of virologic outcome. Response rates assessed by baseline darunavir phenotype are shown in Tabl 15. These baseline phenotype groups are based on the select patient populations in the Studies TMC114-C213, TMC114-C215, and TMC114-C215, and rate or normant to represent definitive clinical suscephibility to darunavir baselogic or darunavir tablets/ritonavir. The darunavir phenotype are shown in Table 15: Response (HIV-1 RNA < 90 copies/m.l. at Week 96) to darunavir tablets/ritonavir. Following tablets/ritonavir 600/100 mg Twice Daily by Baseline Darunavir Phenotype and by Use of Entwirtide (ENF): As-treated Analysis of Studies TMC14-C213, TMC114-C213, TMC114-C2						
Proportion of Subjects with ~50 conjec/ml at Week 05						

 These baseline phenotype groups are base. 	line darunavir phenotype (shift in susceptibility relative to reference) was shown to be a predictive factor of viorlogic outcome. Response rates assessed by baseline darunavir phenotype are si hese baseline phenotype groups are based on the select patient populations in the Studer IMC114-C213, TMC114-C220, and TMC114-C215, and are not meant to express definitive clinical synthetic provides to give clinicians information on the likelihood of viorlogic success based on pre-treatment susceptibility to							
Table 15: Response (HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 96) to darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg Twice Daily by Baseline Darunavir Phenotype and by Use of Entuvirtide (ENF): I of Studies TMC114-C213, TMC114-C202, and TMC114-C215								
	Proportion of Subjects with < 50 copies/mL at Week 96 N≈417							
Baseline DRV Phenotype	All	De Novo ENF	Re-Used/ No ENF					
Overall	175/417 (42%)	61/112 (54%)	131/327 (40%)					
0 - 7	148/270 (55%)	44/65 (68%)	104/205 (51%)					
> 7 - 20	16/53 (30%)	7/17 (41%)	9/36 (25%)					
> 20	11/94 (12%)	6/23 (26%)	5/71 (7%)					

as evaluated for carcinogenic potential by oral gavage administration to mice and rats up to 104 weeks. Daily doses of 150, 450 and 1000 mg/kg were administered to mice and doses of 50, 150 and was administered to rats. A dose-related increase in the incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas were observed in males and females of both species as well as an increase in thyroic follicular cell adenomas in male rats. The observed hepatocellular findings in rodents are considered to be of limited relevance to humans. Repeated administration of darmavir to rats caused hepatic microsomal enzyme induction and increased thyroid hormone elimination, which predispose rats, but not humans, to thyroid neep areas. At the highest tested doses, the systemic exposures to darmavir (based on AUC) were to the an increased thyroid hormone elimination, which predispose rats, but not humans at the recommended therepute doses (600/100 mg fivice daily or 800/100 mg one daily)

CLINICAL STUDIES The evidence of efficacy of darunavir tablets/ritonavir is based on the analyses of 192-week data from a randomized, controlled open-label Phase 3 trial in treatment-naive (TMC114-C211) HIV-1-infected adult subjects and 96-week data from a randomized, controlled, open-label Phase 3 trial in inferteroviral treatment-experienced (TMC114-C214) HIV-1-infected adult subjects. In addition, 96-week data are included from 2 randomized, controlled Phase 2 trials, TMC114-C213 and TMC114-C214, an intertorival treatment-experienced HIV-1-infected adult subjects. In addition, 96-week data are included from 2 randomized, controlled Phase 2 trials, TMC114-C213 and TMC114-C214, an intertorival treatment-experienced HIV-1-infected adult subjects. In addition, 96-week data are included from 2 randomized, controlled open-label Phase 3 trial in treatment-naive (TMC114-C214) HIV-1-infected adult subjects. In addition, 96-week data are included from 2 randomized, controlled open-label Phase 3 trial in treatment-naive (TMC114-C214) HIV-1-infected adult subjects. In addition, 96-week data are included from 2 randomized, controlled open-label Phase 3 trial in treatment-naive (TMC114-C214) HIV-1-infected adult subjects. In addition, 96-week data are included from 2 randomized, controlled open-label Phase 3 trial in treatment-naive (TMC114-C214) HIV-1-infected adult subjects. In addition, 96-week data are included from 3 randomized, and 9 randomized (TMC114-C214) HIV-1-infected adult subjects. In addition, 96-week data are included from 3 randomized, and 9 randomized (TMC114-C214) HIV-1-infected adult subjects. In addition, 96-week data are included from 3 randomized, 9 randomized by TMICH-4C211 is a randomized, controlled, open-label Phase 3 trial comparing darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily versus lopinavir/ritonavir 800/200 mg per day (given as a twice daily or as a daily regimen) is antiretroviral treatment-naive HIV-1-infected adult subjects. Both arms used a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily (TDF) and emtricitable mg once daily (FTC). 200 mg once daily (FTC). He were eligible for this trial had plasma HIV-1 RNA greater than or equal to 5000 copies/ml. Randomization was stratified by screening plasma viral load (HIV-1 RNA less than 100,000 copies/ml. and copies/ml. and screening plasma viral load (HIV-1 RNA less than 100,000 copies/ml.) and screening plasma viral load (HIV-1 RNA) and screening CD4-eel ico. He copies/ml. and screening CD4-eel ico. He copies/ml. and screening plasma viral load (HIV-1 RNA) viral

Table 16: Demographic and Baseline Characteristics of Subjects in Study TMC114-C211

	Randomized Stu	rdy TMC114-C211
	darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily + TDF/FTC N = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg per day + TDF/FTC N = 346
Demographic Characteristics		
Median Age (years) (range, years)	34 (18-70)	33 (19-68)
Sex		
Male	70%	70%
Female	30%	30%
Race		
White	40%	45%
Black	23%	21%
Hispanic	23%	22%
Asian	13%	11%
Baseline Characteristics		
Mean Baseline Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ copies/mL)	4.86	4.84
Median Baseline CD4+ Cell Count (cells/mm ³)	228	218
(range, cells/mm ³)	(4-750)	(2-714)
Percentage of Patients with Baseline Viral Load ≥ 100,000 copies/mL	34%	35%
Percentage of Patients with Baseline CD4+ Cell Count < 200 cells/mm ³	41%	43%

Week 192 outcomes for subjects on darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily from Study TMC114-C211 are shown in Table 17.

Table 17: Virologic Outcome of Randomized Treatment of Study TMC114-C211 at 192 Weeks

Table 18: Demographic and Baseline Characteristics of Subjects in Study TMC114-C229

No virologic data at Week 192 window [‡] Reasons							
Discontinued study due to adverse event or death [§]	5%	13%					
Discontinued study for other reasons [¶]	13%	12%					
Missing data during window [‡] but on study	< 1%	0%					
N = total number of subjects with data							
* 95% CI: 1.9; 16.1							
1 Includes patients who discontinued prior to Week 192 for lack or loss of efficacy and patients who are ≥ 50 copies in the 192-week window and patients who had a change in their background was not permitted by the protocol							
Window 186 to 198 Weeks							
Includes patients who discontinued due to adverse event o	r death at any time point from Day 1 through the time window i	f this resulted in no virologic data on treatment during the specified window					
1 00-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1							

opinavir/ritonavir 800/200 mg per day + TDF/FTC N = 346

1 Study TMC114-C211 at 192 weeks of treatment, the median increase from baseline in CD4+ cell counts was 258 cells/mm3 in the darunavir tablets/intonavir 800/100 mg once daily arm and 263 cells/mm3 in el lopinavir/intonavir 800/200 mg per day arm. Of the darunavir tablets/intonavir subjects with a confirmed virologic response of 5 cells/min at Week 48, 81% remained undetectable at Week 192 versus 68% with looisov/intonavir. In the 193 versus analysis, statistical superprior to the fournavir tablets/intonavir regimen over the lopinavir geimen was demonstrated for both UTT and DP opoutions. INDITAC229 is a randomized, open-label trial comparing darusavir bablet/ritionavir 800/100 mg nose daily to darusavir bablet/ritionavir 800/100 mg brice daily in treatment-experienced HIV-1 infected with Screening employer esistance seats throwing no darusavir resistance associated substitutions (i.e. Y111/320, LS84, FIVI, SIVI, SEL, ISMAT, YFAP LFV, ISWA (SVS) and a screening visible and or greater 1,000 HIV-1 RNA copies/ml. Both arms used an optimized background regimen consisting of greater than or equal to 2 RRTIs selected by the investigator, infected subjects who were eligible for this trial were not a highly active antiretrivial therapy regimen (IAARTI) rost least 12 weeks, Virologic response was defined as a confirmed plasma HIV-1 RNA virol so that Completed 48 weeks of treatment or discontinued earlier.

Sompares the demorpaphic and basefine characteristics between subjects in the darunavir tablets/infonavir 800/100 mg once daily arm and subjects in the darunavir tablets/infonavir 800/100 mg once daily arm and subjects in the darunavir tablets/infonavir 800/100 mg once daily arm and subjects in the darunavir tablets/infonavir 800/100 mg twice.

	darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily + OBR N = 294	darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily + OBR N = 296
Demographic Characteristics		
Median Age (years) (range, years)	40 (18-70)	40 (18-77)
Sex		
Male	61%	67%
Female	39%	33%
Race		
White	35%	37%
Black	28%	24%
Hispanic	16%	20%
Asian	16%	14%
Baseline Characteristics		
Mean Baseline Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ copies/mL)	4.19	4.13
Median Baseline CD4+ Cell Count	219	236
(cells/mm ³) (range, cells/mm ³)	(24-1306)	(44-864)
Percentage of Patients with Baseline Viral Load ≥ 100,000 copies/mL	13%	11%
Percentage of Patients with Baseline CD4+ Cell Count < 200 cells/mm ³	43%	39%
Median Darunavir Fold Change (range)*	0.50 (0.1-1.8)	0.50 (0.1-1.9)
Median Number of Resistance-Associated † :		
PI mutations	3	4
NNRTI mutations	2	1
NRTI mutations	1	1
Percentage of Subjects Susceptible to All Available PIs at Baseline	88%	86%
Percentage of Subjects with Number of Baseline Primary Protease Inhibitor Mutations† :		
0	84%	84%
1	8%	9%
2	5%	4%
≥3	3%	2%
Median Number of ARVs Previously Used [‡] :		
NRTIs	3	3
NNRTIs	1	1
PIs (excluding low-dose ritonavir)	1	1

Table 19: Virologic Outcome of Randomized Treatment of Study TN	IC114-C229 at 48 Weeks	
	Randomized S	tudy TMC114-C229
	darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily + OBR N = 294	darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily + OBR N = 296
Virologic success HIV-1 RNA < 50 copies/mL	69%	69%
Virologic failure*	26%	23%
No virologic data at Week 48 window [†] <u>Reasons</u>		
Discontinued study due to adverse event or death [‡]	3%	4%
Discontinued study for other reasons§	2%	3%
Missing data during window [†] but on study	0%	< 1%

ı	1 Wind	ndow 42 to 54 Weeks
l	‡ Patie	tients who discontinued due to adverse event or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.
1	§ Othe	her includes: withdrew consent, loss to follow-up, etc., if the viral load at the time of discontinuation was < 50 copies/mL.
4		an increase from baseline in CD4+ cell counts was comparable for both treatment arms (108 cells/mm3 and 112 cells/mm3 in the darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily arm and the darunavir itonavir 600/100 mg twice daily arm, respectively).
ı	Study TM0	MC114-G214
l	Study TM0 experienc	MC114-C2T4 is a randomized, controlled, open-label Phase 3 trial comparing darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily versus lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily in antiretroviral treatment- nced, lopinavir/ritonavir-naive HIV-1-infected adult subjects. Both arms used an optimized background regimen (OBR) consisting of at least 2 antiretrovirals (NRTIs with or without NNRTIs).
1		fected subjects who were eligible for this trial had plasma HIV-1 RNA greater than 1000 copies/mL and were on a highly active antiretroviral therapy regimen (HAART) for at least 12 weeks. Virologic response inside as a confirmed plasma HIV-1 RNA greater than 1000 copies/mL and were the STA of the RNA GREAT AND A COPIES AND A COP

	darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily + OBR N = 298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily + OBR N = 297
Demographic Characteristics		
Median Age (years) (range, years)	40 (18-68)	41 (22-76)
Sex		
Male	77%	81%
Female	23%	19%
Race		
White	54%	57%
Black	18%	17%
Hispanic	15%	15%
Asian	9%	9%
Baseline Characteristics		
Mean Baseline Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ copies/mL)	4.33	4.28
Median Baseline CD4+ Cell Count (cells/mm ³) (range, cells/mm ³)	235 (3-831)	230 (2-1096)
Percentage of Patients with Baseline Viral Load ≥ 100,000 copies/mL	19%	17%
Percentage of Patients with Baseline CD4+ Cell Count < 200 cells/mm ³	40%	40%
Median Darunavir Fold Change (range)	0.60 (0.10-37.40)	0.60 (0.1-43.8)
Median Loninavir Fold Change	0.70	0.80

Darunavir	NNRTIs Pls (excluding low-dose ritonavir)	1		1
	Percentage of Subjects Resistant [†] to All Available ⁵ PIs at Baseline,	2%		3%
	excluding Darunavir		44(0) 4051 400	
	Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resis Only counting ARVs, excluding love-dose ritonavir Based on phenotype (Antivirogram®) Commercially available PIs at the time of study enrollment			
	Week 96 outcomes for subjects on darunavir tablets/ritonavir 600/100 m		ble 21.	
	Table 21: Virologic Outcome of Randomized Treatment of Study TMC1			
		darunavir tablets /ritonavir 600/100 mg twice daily + OBR N = 298	lopinavir/rit	onavir 400/100 mg twice daily + OBR N = 297
	Virologic success HIV-1 RNA < 50 copies/mL	N = 290		N = 297 52%
	Virologic failure*	26%		33%
	No Virologic data at Week 96 window [†]			
	Reasons Discontigued study due to adverse event	7%		8%
	or death [‡] Discontinued study for other reasons [§]	8%		7%
	Missing data during window [†]			
	but on study N = total number of subjects with data	1%		< 1%
	* Includes patients who discontinued prior to Week 96 for lack or loss of 96-week window and patients who had a change in their OBR that w † Windows 90 to102 Weeks	of efficacy and patients who are ≥ 50 copies in the as not permitted by the protocol.		
	‡ Includes patients who discontinued due to adverse event or death at	any time point from Day 1 through the time window if the	his resulted in no virolo	ogic data on treatment during the specified window.
	§ Other includes: withdrew consent, loss to follow-up, etc., if the viral li	pad at the time of discontinuation was < 50 copies/mL.		
	In Study TMC114-C214 at 96 weeks of treatment, the median increase fr lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily arm.	om baseline in CD4+ cell counts was 81 cells/mm³ in th	e darunavir tablets/rito	navir 600/100 mg twice daily arm and 93 cells/mm ³
	Studies TMC114-C213 and TMC114-C202 Studies TMC114-C213 and TMC114-C202 are randomized, controlled, Places and the controlled of the contr	hase 2b trials in adult subjects with a high level of PI re	sistance consisting of	2 parts: an initial partially-blinded, dose-finding part
	second long-term part in which all subjects randomized to darunavir table HIV-1-infected subjects who were eligible for these trials had plasma HIV	-1 RNA greater than 1000 copies/mL, had prior treatment	nt with PI(s), NNRTI(s)	and NRTI(s), had at least one primary PI mutation (
	M46I/L, G48V, I50L/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M) at screening, and were or viral load, and the use of enfluviritide. The virologic response rate was evaluated in subjects receiving darunavir.			
	The virologic response rate was evaluated in subjects receiving darunavir P(s) and OBR were selected by the investigator based on genotypic resis included: lopinavir in 36%, (tos)amprenavir in 34%, saquinavir in 35% a	stance testing and prior ARV history. The OBR consisted and atazanavir in 17%; 98% of control subjects received	d of at least 2 NRTIs will a ritonavir boosted Pl	ith or without enfuvirtide. Selected PI(s) in the control regimen out of which 23% of control subjects used
	boosted PIs. Approximately 47% of all subjects used enfuvirtide, and 35% 1 log ₁₀ versus baseline.	6 of the use was in subjects who were ENF-naïve. Virolo	gic response was defin	ed as a decrease in plasma HIV-1 RNA viral load of a
	In the pooled analysis for TMC114-C213 and TMC114-C202, demographi 22 compares the demographic and baseline characteristics between subj- TMC114-C213 and TMC114-C202.	cs and baseline characteristics were balanced between the ects in the darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice	ne darunavir tablets/rito daily arm and subjects	onavir arm and the comparator PI arm (see Table 22). in the comparator PI arm in the pooled analysis of S
	Table 22: Demographic and Baseline Characteristics of Subjects in the	e Studies TMC114-C213 and TMC114-C202 (Pooled Ar	nalysis)	
			nized Studies 3 and TMC114-C202	
		Darunavir tablets/ritonavir 600/100 mg twice daily		Comparator PI(s) + OBR N = 124
		+ OBR N = 131		N = 124
	Demographic Characteristics	40		.,
	Median Age (years) (range, years)	43 (27-73)		44 (25-65)
	Sex	000/		000/
	Male Female	89% 11%		88% 12%
	Race			
	White Black	81% 10%		73% 15%
	Hispanic	7%		8%
	Baseline Characteristics			
	Mean Baseline Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ copies/mL)	4.61		4.49
	Median Baseline CD4+ Cell Count (cells/mm³) (range, cells/mm³)	153 (3-776)		163 (3-1274)
	Percentage of Patients with Baseline Viral Load > 100,000 copies/mL	24%		29%
	Percentage of Patients with Baseline	67%		58%
	CD4+ Cell Count < 200 cells/mm ³ Median Darunavir Fold Change	4.3		3.3
	Median Number of Resistance-Associated*:			
	PI mutations	12		12
	NNRTI mutations NRTI mutations	1 5		1 5
	Percentage of Subjects with Number of Baseline Primary Protease Inhibitor Mutations*:	-		
	Frimary Protease Inhibitor Mutations : ≤1	8%		9%
	2	22%		21%
	≥3 Median Number of ARVs Previously Used [†] :	70%		70%
	NRTIs	6		6
	NNRTIS	1		1
	PIs (excluding low-dose ritonavir) Percentage of Subjects Resistant [†] to	5	+	5
	Percentage of Subjects Resistant [†] to All Available [†] PIs at Baseline, excluding Tipranavir and Darunavir	63%		61%
	Percentage of Subjects with Prior Use of Enfuvirtide	20%		17%
	Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resista Based on phenotype (Antivirogram®) Commercially available PIs at the time of study enrollment	nce mutations in HIV-1: Fall 2006. Top HIV Med 2006; 1	4(3): 125 to 130	
	Week 96 outcomes for subjects on the recommended dose darunavir table	ets/ritonavir 600/100 mg twice daily from the pooled Stu	udies TMC114-C213 an	d TMC114-C202 are shown in Table 23.
	Table 23: Outcomes of Randomized Treatment Through Week 96 of th			
			Randomized Studie C114-C213 and TMC1	es 14-C202
		Darunavir tablets/ritonavir		Comparator PI(s)
		600/100 mg twice daily + OBR N=131		+ OBR N=124
	Virologic Responders confirmed at least 1 log ₁₀ HIV-1 RNA below baseline through Week 96 (< 50 copies/mL at Week 96)	57% (39%)		10% (9%)
	at Week 96) Virologic failures	29%		80%

	ı	Menet authliessen.	470	070
		Death or discontinuation due to adverse events	9%	3%
		Discontinuation due to other reasons	5%	7%
		 Subjects who did not achieve at least a confirmed 0.5 log₁₀ HIV-1 RI 	IA drop from baseline at Week 12	
T Subjects with an initial response (confirmed 1 log 10 drop in viral load), but without a confirmed 1 log 10 drop in viral load at Week 96				
Subjects who never reached a confirmed 1 log ₁₀ drop in viral load before Week 96				
In the pooled Studies TMC114-C213 and TMC114-C222 through 48 weeks of treatment, the propriorition of subjects with HIV-1 RNA less than 400 copies/ml. In the arm receiving darunavir tablets/rinopaviring twice daily compared to the comparator of parm was 55% and 145%, respectively, in addition, the mean changes in plasma HIV-1 RNA from baseline were -1 5910 pg., copies/ml. In the nam receiving darunavir tablets/rinopavire 600/100 mg twice daily and -0.37 log10 copies/ml. for the comparator Pl arm. The mean increase from baseline in CD4* cell counts was higher in the arm receiving darunavir tablets/in 600/100 mg twice daily (1/d3 cells/mms)* than in the comparator Pl arm (17 cells/ms)* than in the comparator Pl arm (18 cells/ms)* than in the comparator Pl arm (18 cells/ms)* than in the comparator Pl arm (18 cells/ms)* tha				paseline were -1.69 log ₁₀ copies/mL in the arm receiving darunavir
14.4 Pediatric Patients				
The pharmacokinetic profile, safety and antiviral activity of darunavir tablets/ritonavir were evaluated in 3 randomized, open-label, multicenter studies.			dies.	

retartment-experienced pediatric subjects between the ages of 6 and less than 18 years and weighing at least 20 kg were stratified according to their weight (greater than or equal to 20 kg to less than 40 kg, greater than or equal to 20 kg to less than 40 kg, greater than or equal to 40 kg) and received disrussive tablets with either intonavir capsaties or oral solution plus background therapy consisting of at least two on-protease inhibitor antiretowiral drugs. Egilipty platients were randomized and received at least one does of darmaval trablest/intonavir, Pedabest thou were ratio discontinular behaving the received at least one does of darmaval trablest/intonavir, Pedabest show over a risk of discontinuing behaving the branch of the capsule formulation of acceeded the weight-based rindomized does without changes in observed satisfactors. The 80 randomized pediatric subjects had a median age of 14 (range 6 to less than 18 years), and were 71% male, 54% Caucasian, 30% Black, 9% Hispanic and 8% other. The mean baseline plasma HIV-1 RNA as 4.64 logn, copplexml, and the median baseline Ch4-cel clount was 30x cells/mm² (range: 6 to 1505 cells/mm²). Overall, 38% of pediatric subjects had baseline plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL. Most pediatric subjects had passine plasma HIV-1 RNA as 100,000 copies/mL ne proportion of pediatric subjects with HIV-1 RNA less than 400 copies/mL and less than 50 copies/mL was 64% and 50%, respectively. The mean increase in CD4+ cell count from baseline was 117 cells/mm Study TMC114-C228
Treatment-experienced pediatric subjects between the ages of 3 and less than 6 years and weighing greater than or equal to 10 kg to less than 20 kg received darunavir oral suspension with throany roal solution plus background therapy consisting of at least two active non-protease inhibitor antiretroviral drugs. Twenty-one subjects received at least one dose of darunavir tablets/ritonavir. The 21 subjects had a median age of 4.4 years (range 3 to less than 6 years), and were 48% male, 57% Black, 29%, Caucasian and 14% other. The mean baseline plasma HIV-1 was 4.34 log₁₀ copies/mL, the median baseline CO4+ cell count was 927.1 ft² cells (range; 290 to 2.42 v. 106 cells) and the median baseline CO4+ cell count was 927.1 ft² cells (range; 290 to 2.42 v. 106 cells) and the median baseline CO4+ cell count was 927.1 ft² cells (range; 290 to 2.42 v. 106 cells) and the median baseline CO4+ percentage via fto 5.11 %). Overall (24% of subjects had a baseline plasma HIV-1 RNA greater than or equal to 1 NNRTI and 76% had previously used at least one HIV 2.50 cells (range) and the country of the countr subjects (95%) completed the 48 week period. One subject prematurely discontinued treatment due to vomiting assessed as related to ritonavi proportion of subjects with HIV-1 RNA less than 50 copies/mL at Week 48 was 71%. The mean increase in CD4+ percentage from baseline was 4%. The mean change in CD4+ cell count from baseline was 10° cells/L.

iatric subjects between the ages of 12 and less than 18 years and weighing at least 40 kg received the adult recommended dose of darunavir tablets/ritonavir 800/100 mg once daily plus consisting of at least two non-protease inhibitor antiretroviral drugs. oacquound urerapy consisting of at reas two interprotesse miniorium anneutownal drugs.
The 12 randomized pediatric subjects had a median age of 1.4.4 years (range 12.6 to 17.3 years), and were 33.3% male, 58.3% Caucasian and 41.7% Black. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.72 log_ifc.
cooles/mL. and the median baseline CD4+ cell count was 282 cells/mm³ (range: 204 to 515 cells/mm³). Overall, 41.7% of pediatric subjects had baseline plasma HIV-1 RNA > 100.000 cooles/mL. The proportion of subjects with HIV-1 RNA less than 50 copies/mL and less than 400 copies/mL was 83.3% and 91.7%, respectively. The mean increase in CD4+ cell count from baseline was 221 x 10⁶ cells/

Darmanir 400 mg tablets are orange, oval shaped, bevel edged, biconvex, film-coated tablets de-bossed with "H" on one side and "189" on the other side. They are supplied as follows: Bottles of 60 (NDC 68554-3067-0)

Bottles of 60 (NDC 68554-3067-0)

Bottles are orange, oval shaped, biconvex, film-coated tablets de-bossed with "J" on one side and "7" on the other side. They are supplied as follows: Bottles of 60 (NDC 68554-3068-0) Storage: Store below 30°C, Protect from light and moisture

nent to patients and healthcare providers is included on the product's bottle label: ALERT: Find out about medicines that should NOT be taken with daru

physician when using darunavir tablets.

Patients should be advised to avoid doing things that can spread HIV-1 infection to others.

Do not share needles or other injection equipment.

Do not share needles or other injection equipment.

Do not have any kind of sex without protection. Always practice safe sex by using a latex or polyurethane condom to lower the chance of sexual contact with semen, vaginal secretions, or blood.

Do not breastleed. We do not know if darunavir can be passed to the baby through breast milk and whether it could harm the baby. Also, mothers with HIV-1 should not breastleed because HIV-1 can be passed to the baby in the breast milk.

Instructions for Use

**Patients saming parameter lanests Unce Usally 1

Ta a patient misses a dose of damanavir labelets or itionavir (NORVIR®) by more than 12 hours, the patient should be told to wait and then take the next dose of damanavir tablets and ritonavir (NORVIR®) at the regularly scheduled time. If the patient should be told to take damanavir tablets and ritonavir (NORVIR®) immediately, and then take the next dose of damanavir tablets and ritonavir (NORVIR®) immediately, and then take the next dose of damanavir tablets and ritonavir (NORVIR®) immediately, and then take the next dose of damanavir tablets and ritonavir (NORVIR®) immediately.

The patient should be told to take damanavir tablets and ritonavir (NORVIR®) immediately. The patient should be told to take damanavir tablets and ritonavir (NORVIR®) immediately.

The patient should be told to damanavir tablets and ritonavir (NORVIR®) immediately.

The patient should be told to take the patient should be told to wait to take the patient should be told to take damanavir tablets or ritonavir tablets and ritonavir (NORVIR®) immediately.

The patient should be told to take damanavir (NORVIR®) at the patient should be told to take damanavir tablets or ritonavir (NORVIR®) is skipped, the patient should not damanavir (NORVIR®) at the patient should not damanavir (NORVIR®) at the patient should not damanavir tablets or ritonavir (NORVIR®) at the patient should not damanavir (NORVIR®) at t Patients Taking Darunavir Tablets Twice Daily
If a patient misses a dose of darunavir tablets or ritonavir (NORVIR®) by more than 6 hours, the patient should be told to wait and then take the next dose of darunavir tablets and ritonavir (NORVIR®) at the regularly scheduled time. If the patient misses a dose of darunavir tablets and ritonavir (NORVIR®) are the regularly scheduled time. If a dose of darunavir tablets and ritonavir (NORVIR®) immediately, and then take the next dose of darunavir tablets and ritonavir (NORVIR®) at the regularly scheduled time. If a dose of darunavir tablets or ritonavir (NORVIR®) is skipped, the patient should not double the next dose. Inform the patient that the or she should not take more or less than the prescribed dose of darunavir tablets or ritonavir (NORVIR®). Hepatotoxicity Hepatotoxicity

Patients should be informed that Drup-induced hepatitis (e.g., acute hepatitis, cytolytic hepatitis) has been reported with darunavir tablets co-administered with 100 mg of ritionavir. Monitor liver function before and during therapy, especially in patients with underlying chronic hepatitis, cirrhosis, or in patients who have pre-treatment elevations of transaminases. Post-marketing cases of liver injury, including some fatalities, have been reported. Patients should be advised about the signs and symptoms of liver problems. These may include jaundice of the skin or eyes, dark (tac colored) urine, pale colored stools, nausea, vomiting loss of appeties, or spinit, early or sensitivity in the right upper quadrant of the abdomen. Severe Skin Reactions

Darunavir tablets/ritonavir may interact with many drugs; therefore, patients should be advised to report to their healthcare provider the use of any other prescription or nonprescription medication or herba products, including St. John's word. Manufactured by:

HETERO™
HETEROLABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad, Telangana state, INDIA.

PATIENT INFORMATION Darunavir Tablets (duh-ROO-nah-veer) Also read the Patient Information leaflet for NORVIR® (ritonavir).

Darunavir tablets can interact with other medicines and cause serious side effects. It is important to know the medicines that should not be taken with darunavir tablets. See the section "Who should not take darunavir tablets?" Tell your healthcare provider if you have any of the below signs and symptoms of liver problems. · Dark (tea colored) urine · yellowing of your skin or whites of your eyes

loss of appetite Darunavir tablets may cause severe or life-threatening skin reactions or rash. Sometimes these skin reactions and skin rashes can become severe and require treatment in a hospital. You should call your healthcare provider immediately if you develop a rash. However, stop taking darunavir tablets and ritonavir combination treatment and call your healthcare provider immediately if you develop any skin changes

blisters or skin lesions

Rash occurred more often in people taking darunavir tablets and raltegravir together than with either drug separately, but was generally mild. See "What are the possible side effects of darunavir tablets?" for more information about side effects. Darunavir tablet is a prescription anti-HIV medicine used with ritonavir and other anti-HIV medicines to treat adults and children 3 years of age and older with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection Darunavir tablet is a type of anti-HIV medicine called a protease inhibitor. HIV is the virus that causes AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome). When used with other HIV medicines, darunavir tablets may help to reduce the amount of HIV in your blood (called "viral load"). Darunavir tablets may also help to increase the number of white blood cells called CD4 (f) cell which help fight off other infections. Reducing the amount of HIV and increasing the CD4 (f) cell count may improve your immune system. This may reduce your risk of death or infections that can happen when your immune system is weak (poportunistic infections).

Children under 3 years of age should not take darunavir tablets. Darunavir tablets does not cure HIV infection or AIDS and you may continue to experience illnesses associated with HIV-1 infection, including opportunistic infections. You should remain when using darunavir tablets. Avoid doing things that can spread HIV-1 infection Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades. . Do not have any kind of sex without protection. Always practice safe sex by using a latex or polyurethane condom to lower the chance of sexual contact with semen, vaginal secretions, or blood

Do not take darunavir tablets with any of the following medicines: alfuzosin (Uroxatral®) ergot-containing medicines: dihydroergotamine (D.H.E. 45®, Embolex®, Migranaf®), ergotamine (Cafergot®, Ergomar®) methylergono pimozide (Orap[®])

the herbal supplement St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)
the cholesterol lowering medicines lovastatin (Mevacor[®], Altoprev[®], Advicor[®]) or simvastatin (Zocor[®], Simcor[®], Vytorin[®]) rifampin (Rifadin®, Rifater®, Rifamate®, Rimactane®)
 sildenafil (Revatio®) only when used for the treatment of pulmonary arterial hyper Serious problems can happen if you or your child take any of these medicines with darunavir tablets What should I tell my doctor before I take darunavir tablets? Darunavir tablets may not be right for you. Before taking darunavir tablets, tell your hea

· are allergic to sulfa medicines are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if darunavir tablets will harm your unborn baby. Pregnancy Registry: You and your healthcare provider will need to decide if taking darunavir tablets is right for you. If you take darunavir tablets while you are pregnant, talk to your healthcare provider about how you can be included in the Antiretroviral Pregnancy Registry. The purpose of the registry is follow the health of you and your baby.

are breastfeeding or plan to breastfeed. Do not breastfeed. We do not know if darunavir can be passed to your baby in your breast milk and whether it could harm your baby. Also, mothers with HIV-1 should not breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in the breast milk. Tell your healthcare provider about all the medicines you take including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Using darunavir tablets and certain other medicines may affect each other causing serious side effects. Darunavir tablets may affect the way other medicines work and other medicines may affect how darunavir tablets works. Especially tell your healthcare provider if you take any of the medicines listed below. The generic name is provided, followed by examples of possible brand names for the drug product: medicine to treat HIV estrogen-based contraceptives (birth control). Darunavir tablets might reduce the effectiveness of estrogen-based contraceptives. You must take additional precautions for birth control such as a condon

icines to prevent organ transplant rejection such as cyclosporine (Gengraf®, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (Prograf®), sirolimus (Rapamune®) artemether/lumefantrine (Coartem®) boceprevir (Victrelis™) bosentan (Tracleer®)

carbamazepine (Carbatrol®, Equetro®, Tegretol®, Epitol®) clarithromycin (Prevpac® Biaxin®

desipramine (Norpramin® dexamethasone (Ozurdex®) felodipine (Plendil®) flecainide (Tambocor® fluticasone (Advair Diskus®, Veramyst®, Flovent®, Flonase®) itraconazole (Sporanox®, Onmef®) ketoconazole (Nizoral®) lidocaine (Xylocaine Viscous[®] metoprolol (Lopressor®, Toprol-XL® nicardipine (Cardene[®])

 phenobarbital phenytoin (Dilantin® , Phenytek® pravastatin (Pravachol® propafenone (Rythmol[®]) quinidine (Nuedexta[®]) rifabutin (Mycobutin® risperidone (Risperdal[®] rosuvastatin (Crestor® salmeterol (Advair[®], Serevent[®] sertraline (Zoloft[®])

 tadalafil (Cialis[®], Adcirca[®]) thioridazine (Mellaril®) trazodone (Oleptro[®], Desyrel[®]) warfarin (Coumadin[®], Jantoven[®] vardenafil (Levitra[®], Staxyn[®])

 voriconazole (VFend[®]) This is **not** a complete list of medicines that you should tell your healthcare provider that you are taking. Ask your healthcare provider or pharmacist if you are not sure if your medicine is one that is listed above. Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor or pharmacist when you get a new medicine. Do not start any new medicines while you are taking darunavir tablets without irst taking with your healthcare provider. How should I take Darunavir Tablets? You must take ritonavir (NORVIR[®]) at the same time as darunavir tablets.

 Do not change your dose of darunavir tablets or stop treatment without talking to your healthcare provider first. Take darunavir tablets and ritonavir (NORVIR®) with food. Swallow danunavir tablets whole with a drink. If you have difficulty swallowing darunavir tablets, darunavir oral suspension is also available. Your health care provider will help decide whether darunavir tablets or oral suspension is right for you. If you take too much darunavir tablets, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I do if I miss a dose? If you miss a dose of darunavir tablets by less than 12 hours, take your missed dose of darunavir tablets right away. Then take your next dose of darunavir tablets at your regularly scheduled time. People who take darunavir tablets two times a day

· If you miss a dose of darunavir tablets by more than 6 hours, wait and then take the next dose of darunavir tablets at your regularly scheduled time. If a dose of darunavir tablet is skipped, do not double the next dose. Do not take more or less than your prescribed dose of darunavir tablet at any one time What are the possible side effects of darunavir tablets? Darunavir tablets can cause side effects including:

 Diabetes and high blood sugar (hyperglycemia). Some people who take protease inhibitors including darunavir tablets can get high blood sugar, develop diabetes, or your diabetes can get worse. Tell your healthcare provider if you notice an increase in thirst or urinate often while taking darunavir tablets. Changes in body fat. These changes can happen in people who take antiretroviral therapy. The changes may include an increased amount of fat in the upper back and neck ("buffalo hump"), breast, and around the back, chest, and stomach area. Loss of fat from the legs, arms, and face may also happen. The exact cause and long-term health effects of these conditions are not known. Changes in your immune system (immune Reconstitution Syndrome) can happen when you start taking HIV medicines. Your immune system may get stronger and begin to flight infections that have been hidden in your body for a long time. Call your healthcare provider right away if you start having new symptoms after starting your HIV medicine. . Increased bleeding for hemophiliacs. Some people with hemophilia have increased bleeding with protease inhibitors including darunavir tablets diarrhea

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away These are not all of the possible side effects of darunavir tablets. For more information, ask your health care provider. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088. · Store below 30°C, Protect from light and moist Keep darunavir tablets away from high heat.

Keep darunavir tablets and all medicines out of the reach of children. General information about darunavir tablets

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use darunavir tablets for a condition for which it was not prescribed. Do not give darunavion to other people even if they have the same condition you have. It may harm them.

This leaflet summarizes the most important information about darunavir tablets. If you would like more information, talk to your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharm about darunavir tablets that is written for health professionals. Active ingredient: darunavir Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate and silicified microcrystalline cellulose. The tablet film coating, Opadry II Orange, contains FD&C yellow #6/sur aluminum take, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, tale and titanium dioxide. This Patient Information has been approved by the U.S Food and Drug Administration

Manufactured by:

HETERO TM
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jee
Hyderabad, Telangana state Revision : April 2015

NORVIR® is a registered trademark of its respective owner. Other brands listed are the registered trademarks of their respective owners and are not trademarks



DONNÉES ESSENTIELLES DE LA MONOGRAPHIE DU PI sécurité. Voir la monographie complète du produit cor DARUNAVIR comprimés pelliculés pour voie orale Première autorisation aux États-Unis - 2006	RODUIT. Ces données essentielles ne contiennent pas t icernant Darunavir comprimés.	toutes les informa	tions nécessaires pour utiliser Darunavir comprimés efficacement et en toute POM Schedule: S2 PP	Grade 3	13,89-27,75 mmol/L 251-500 mg/dL > 27,75 mmol/L
	MODIFICATIONS MAJEURES R	RÉCENTES	04/2014	Lipase pancréatique Grade 2	> 500 mg/dL > 1,5 to ≤ 3 X LSN
Risque d'effets indésirables graves dus à des interac	INDICATIONS ET UTIL		03/2015	Grade 3 Grade 4	> 3 to ≤ 5 X LSN > 5 X LSN
indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 ch agents antirétroviraux (1).	ez les enfants âgés de 3 ans et plus. Darunavir comprimPOSOLOGIE ET ADMINIS	nés doit être co-ad	ministré avec le ritonavir (Darunavir comprimés/ritonavir) et associé à d'autres	Amylase pancréatique Grade 2 Grade 3	> 1,5 to ≤ 2 X LSN > 2 to ≤ 5 X LSN
une fois par jour au cours d'un repas (2.1).			darunavir : 800 mg (deux comprimés de 400 mg) pris avec 100 mg de ritonavir runavir : 600 mg (un comprimé de 600 mg) pris avec 100 mg de ritonavir deux	R = nombre total de patients par groupe de traitement.	> 5 x LSN
comprimés doit être pris avec le ritonavir au cours d	l'un repas (2.2). pas recommandée chez les patients présentant une insuff	fisance hépatique		TFO = traitement de fond optimisé. * Données relatives au grade 4 non applicables à la div 6.3 Effets indésirables graves Les effets indésirables graves suivants d'intensité au m	oins modérée (≥ grade 2) se sont produits
Comprimés de 400 mg et comprimés de 600 mg (3)	FORMES PHARMACEUTIQU	TIONS		pancréatite aiguë, anorexie, asthénie, diabète sucré, diarr immunitaire, élévation des lipoprotéines de basse densi 6.4 Patients co-infectés par le virus de l'hépatite 8 e Chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B	hée, fatigue, céphalées, élévation des enzyr té, nausées, élévation des enzymes pancré et/ou de l'hépatite C
de simvastatine, de rifampine et de sildénafil (dans le tra	itement de l'hypertension artérielle pulmonaire) (4).	illez consulter les d	de pimozide, de midazolam per os, de triazolam, de millepertuis, de lovastatine, ontre-indications du ritonavir figurant dans sa monographie. (4)	que chez les patients recevant Darunavir comprimés/rit pharmacocinétique des patients co-infectés a été compa 6.5 Expérience issue des études cliniques : population	onavir qui ne présentaient pas cette co-info arable à celle des patients ne présentant pa on pédiatrique
chez les patients présentant une hépatite chronique ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilan	juë ou une hépatite cytolytique) ont été décrits avec Daruna ou une cirrhose sous-jacente, ou chez les patients préser ce (5.2, 6).	avir comprimés/rite ntant des transami	navir. Surveiller la fonction hépatique avant et pendant le traitement, en particulier nases élevées avant le traitement. Des cas de lésions hépatiques, parfois fatales,	Darunavir comprimés/ritonavir a été étudié en association antirétroviral auparavant, âgés de 6 ans à moins de 18 a auparavant, âgés de 3 ans à moins de 6 ans et pesant au âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 40	ns et pesant au moins 20 kg ont été inclus i moins 10 kg ont été inclus, et TMC114-C kg ont été inclus. Les études TMC114-C21
 Osinophille et symptômes systèmiques) et pustulos Utiliser avec précaution chez les patients présentant 	se exanthemique aigue generalisée. Interrompre le traitem une allergie connue aux sulfamides (5.4).	nent en cas d'appa	Lyell (nécrolyse épidermique toxique), syndrome DRESS (éruption cutanée avec rition d'une réaction sévère (5.3, 6). médicamenteuses importantes ou susceptibles de l'être. Vérifier les interactions	C230 a évalué l'administration de Darunavir comprimés. La fréquence, la nature et l'intensité des effets indésirabl Étude TMC114-C212 Les effets indésirables observés avec Darunavir comprir	les chez les enfants ont été comparables à
médicamenteuses potentielles dans la monographie Un diabète sucré peut se déclarer ou une hyperglycé 	complète du produit avant et pendant le traitement (5.5,	7.3). ıline ou par hypog	ycémiant oral ou l'ajustement de leur dose peut s'avérer nécessaire (5.6).	éruptions cutanées (5 %), nausées (4 %) et fatigue (3 % Les anomalies biologiques de grade 3 ou 4 étaient une éli (grade 3 : 1 %), du cholestérol total (grade 3 : 1 %) et di Étude TMC114-C228	i). évation des ALAT (grade 3 : 3 % ; grade 4 :
 Chez les patients hémophiles, on peut observer une Darunavir comprimés/ritonavir ne doit pas être utilis 23 à 26 jours (5.11). 	é chez les enfants âgés de moins de 3 ans, en raison de la		nortalité observées chez les jeunes rats ayant reçu du darunavir jusqu'à l'âge de	Les effets indésirables observés avec Darunavir comprir (5 %) et anorexie (5 %). Il n'y pas eu d'anomalies biologiques de grade 3 ou 4 co	
douleurs abdominales et vomissements (6).	EFFETS INDÉSIF vec Darunavir comprimés/ritonavir (incidence ≥ 5%) d'in , contacter Hetero Labs Limited au 866-495-1995 ou la	tensité au minimu	m modérée (Grade ≥ 2) ont été : diarrhée, nausées, éruption cutanée, céphalées,	Etude TMC114-C230 Les effets indésirables observés avec Darunavir comprir perte de l'appétit (8,3 %), prurit (8,3 %) et éruptions cut Il n'y pas eu d'anomalies biologiques de grade 3 ou 4 cc	
L'administration concomitante de Darunavir compri	INTERACTIONS MÉDICA	AMENTEUSES centration des aut	es médicaments et ces derniers peuvent altérer les concentrations du darunavir.	6.6 Données de pharmacovigilance Les événements suivants ont été identifiés après la mise dont la taille n'est pas connue avec certitude, il n'est pas	
Ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bé En raison du risque de transmission du VIH et de su		ATIONS PARTICU	seiller aux mères de ne pas allaiter. (8.3)	Des cas de lipodystrophie ont été rapportés. De rares cas de mabdomyolyse (associés à l'administrat En outre, de rares cas de syndrome de Lyell (nécrolyse é ont été rapportés [voir Mises en garde et précautions d'	pidermique toxique), de pustulose exanthé
foir la rubrique 17 concernant les INFORMATIONS DE: Monographie complète du produit : contenu* Monographie complète du produit	STINÉES AU CONSEIL DES PATIENTS ainsi que la mono	graphie approuvé	Par la FDA. Révisée en: 04/2015 Interactions médicamenteuses	7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES Voir également Contre-indications (4) et Pharmacologie 7.1 Effets possibles de Darunavir comprimés/ritonav	clinique (12.3). ir sur d'autres médicaments
INDICATIONS ET UTILISATION 1.1 Patients adultes 1.2 Population pédiatrique			flétes possibles de Darunavir comprimés/ritonavir sur d'autres médicaments flétes possibles d'autres médicaments sur le darunavir Interactions médicamenteuses établies et autres interactions	Darunavir comprimé co-administré avec le ritonavir est L'administration concomitante de Darunavir comprimés ces médicaments, ou pourrait augmenter ou prolonger l	un inhibiteur du CYP3A et du CYP2D6. /ritonavir et de médicaments essentielleme
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 2.1 Patients adultes 2.2 Population pédiatrique (de 3 à moins de 18 a 2.3 Patients insuffisants hépatiques	ans)	8	potentiellement importantes UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES 8.1 Grossesse 8.3 Allaitement	7.2 Effets possibles d'autres médicaments sur le dar Le darunavir et le ritonavir sont métabolisés par le CYP3 plasmatiques du darunavir et du ritonavir. L'administratir susceptible d'entraîner une augmentation des concertions.	A. Les médicaments inducteurs du CYP3A on concomitante de Darunavir comprimés/ri
FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES 3.4 Darunavir 400 mg comprimés 3.5 Darunavir 600 mg comprimés CONTRE-INDICATIONS			8.4 Population pédiatrique 8.5 Population gériatrique 8.6 Insuffisance hépatique 8.7 Insuffisance hépatique	7.3 Interactions médicamenteuses établies et autres Le Tableau 9 fournit des recommandations posologiques médicamenteuse ou sur des interactions prévisibles en r	interactions potentiellement importantes s résultant des interactions médicamenteus
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI 5.1 Générales 5.2 Hépatotoxicité 5.3 Réactions cutanées sévères		10 11 12	SURDOSAGE DESCRIPTION PHARMACOLOGIE CLINIQUE	Tableau 9 : Interactions médicamenteuses établies e d'interaction médicamenteuse ou des interactions pu [Voir Pharmacologie clinique (12.3) pour l'ampleur de Classe du traitement concomitant :	révisibles
 5.4 Allergie aux sulfamides 5.5 Risque d'effets indésirables graves dus à des 5.6 Diabète sucré/hyperglycémie 	s interactions médicamenteuses		12.1 Mécanisme d'action 12.2 Pharmacodynamique 12.3 Pharmacocinétique 12.4 Microbiologie	dénomination du médicament Agents antiviraux anti-VIH-1 : Inhibiteurs nucléosidie	concomitant
Syndrome inflammatoire de restauration imr Hémophilie Résistance/résistance croisée	nunitaire	13	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, troubles de la fécondité 13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale(s) ÉTUDES CLINIQUES	didanosine Agents antiviraux anti-VIH-1 : Inhibiteurs de protéase	
5.11 Population pédiatrique 6 EFFETS INDÉSIRABLES 6.1 Expérience issue des études cliniques : adult 6.2 Expérience issue des études cliniques : adult	es n'ayant jamais reçu de traitement es ayant déjà reçu un traitement		14.1 Description des études cliniques menées chez des adultes 14.2 Patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral 14.3 Patients adultes ayant déjà reçu un traitement antirétroviral 14.4 Population pédiatrique	indinavir (le traitement de référence pour l'indinavir était indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 fois/jour). lopinavir/ritonavir	↑ le darunavir ↑ le darunavir
6.3 Effets indésirables graves 6.4 Patients co-infectés par le virus de l'hépatite l 6.5 Expérience issue des études cliniques : popul 6.6 Données de pharmacovigilance			PRÉSENTATION/CONSERVATION ET MANIPULATION INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSEIL DES PATIENTS rubriques ou sous-rubriques non renseignées de la monographie complète	saquinavir	
MONOGRAPHIE COMPLÈTE DU PRODUIT I INDICATIONS ET UTILISATION 1.1 Patients adultes		ne s	ont pas mentionnées.	Agents antiviraux anti-VIH-1 : Antagonistes compétit	ifs du récepteur CCR5 ↑ le maraviroc
Darunavir comprimés co-administré avec le ritonavir (Da Jumaine (VIH-1).			st indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience provenant de deux études cliniques contrôlées de Phase III d'une durée de 48 96 semaines chez des patients adultes à un stade clinique avancé ayant déjà	Autres agents Antiarythmiques :	↑ les antiarythmiques
eçu un traitement. I .2 Population pédiatrique Darunavir comprimés, co-administré avec le ritonavir (D	arunavir comprimés/ritonavir) et associé à d'autres agent		96 semaines chez des patients aduites a un stade cilnique avance ayant deja est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des enfants âgés	p. ex. bépridil, lidocaïne (systémique), quinidine,	
le 3 ans et plus [voir Utilisation dans les populations pa 'indication chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 1- le deux études cliniques de phase II en ouvert menées i le 18 ans ; analyse à 48 semaines pour l'autre étude, m	8 ans avant déià recu un traitement est fondée sur les ana	alyses des taux pla iral (analyse à 24 s L'indication clier	smatiques de l'ARN viral et des numérations des lymphocytes T CD4+ provenant emaines pour l'une des études, menée chez des patients âgés de 6 ans à moins es entants n'ayant lamis reçu de trailment ou chez les enflants ayant déjà reçu de Phase II en ouvert d'une durée de 48 semaines chez des patients n'ayant	amiodarone, flécarinde, propétanone digoxine	↑ la digoxine
amais reçu de traitement antiretroviral, ages de 12 ans	a moins de 18 ans ainsi que sur des études de modelisa	ition et simulation	pharmacocinetiques concernant des patients ages de 3 ans a moins de 12 ans.	Antibactérien : clarithromycine	
			se au traitement [voir Pharmacologie clinique (12.4) et Études cliniques (14.3)].		
plasmatiques du darunavir sont insuffisantes pour perm	ettre d'obtenir l'effet antiviral souhaité et peuvent modifie s de darunavir peuvent utiliser la formulation de Darunavir	r certaines interac		Anticoagulants : warfarine	↓ la warfarine ⇔ le darunavir
	és est de 800 mg (deux comprimés de 400 mg) pris avec	c 100 mg de ritona	vir (un comprimé ou une gélule de 100 mg) une fois par jour au cours d'un	Antiépileptiques : carbamazépine	
Tableau 1 : Patients adultes ayant déjà reçu un trai Sans mutations associées à la résistance au darunav Formulations : Darunavir comprimés et Ritonavir c	ir* Avec au mo	oins une mutation	associée à la résistance au darunavir*	Antiépileptiques : phénobarbital, phénytoïne	
Darunavir comprimés 800 mg (deux comprimés de 4 ritonavir de ritonavir (un comprimé ou une gélule de 10	100 mg) une fois par jour associé à 100 mg 00 mg) une fois par jour au cours d'un repas. (un compri	comprimés 600 m imé ou une gélule	g (p. ex. un comprimé de 600 mg) deux fois par jour associé à 100 mg de de 100 mg) deux fois par jour au cours d'un repas.	Antidépresseurs : trazodone, désipramine	↑ la trazodone ↑ la désipramine
ecommandée est de 600/100 mg deux fois par jour. Population pédiatrique (de 3 ans à moins de 18 a	iral, il est recommandé d'effectuer un test génotypique. Tou uns)		est génotypique n'est pas faisable, la posologie de Darunavir comprimés/ritonavir	Antifongiques : kétoconazole.	↑ le kétoconazole ↑ le darunavir
iinsi qu'aux instructions d'administration, afin de minim Les prescripteurs doivent choisir la dose de Darunavir c	ilser le risque d'erreurs médicamenteuses, de surdosage omprimés/ritonavir adaptée à chaque enfant en fonction d	et de sous-dosage du poids corporel	tion de l'ordonnance de médicament, aux informations relatives à la dispensation , kg) de celui-ci, sans dépasser la dose recommandée chez les adultes. un enfant n'est pas en mesure d'avaler un comprimé de façon flable, l'utilisation	itraconazole, voriconazole	↑ l'itraconazole (non étudié) ↓le voriconazole (non étudié)
e Darunavir suspension buvable doit être envisagée. a dose recommandée de Darunavir comprimés/ritonavir a dose recommandée chez les adultes. Darunavir compi	r chez les enfants (âgés de 3 ans à moins de 18 ans et pes rimés doit être pris avec le ritonavir au cours d'un repas.	ant au moins 10 k	g) est fonction du poids corporel (voir les Tableaux 2 et 3) et ne doit pas dépasser		
 Idministration en deux prises par jour Les résultats de deux études menées chez des enfan virologique et un profil de sécurité comparables à ce 	avir comprimés/ritonavir reposaient sur les éléments suiv ets âgés de 3 ans à moins de 18 ans ayant déjà reçu un tra eux observés chez des adultes ayant déjà reçu un traiteme	aitement ont mis e	n évidence des expositions plasmatiques au darunavir, un taux de réponse	Médicaments contre la goutte : colchicine	↑ colchicine
Administration en une prise par jour Les résultats d'une étude menée chez des enfants âç virologique et un profil de sécurité comparables à ce	gés de 12 ans à moins de 18 ans n'ayant jamais reçu de tr eux observés chez des adultes n'ayant jamais reçu de trait	raitement ont mis tement.	en évidence des expositions plasmatiques au darunavir, un taux de réponse		
à celles observées chez des adultes n'ayant jamais n de l'administration en une prise par jour sont étayée Recommandations posologiques pour le traitement des	eçu de traitement. Bien qu'aucune étude clinique n'ait été s par les expositions observées lors d'une étude clinique	menée pour recu pédiatrique avec u	moins de 12 ans a prédit des expositions plasmatiques au darunavir comparables illir les données de sécurité et d'exposition, les expositions prévisibles à partir ne administration en deux prises par jour. raitement antirétroviral mais non porteurs de mutations associées à la résistance		
	unavir comprimés pour voie orale selon le tableau suivan				
Fableau 2 : Posologie recommandée chez les enfants au darunavir* Poids corporel (kg)	pesant au moins 15 kg n'ayant jamais reçu de traitemei Formulation : Darunavir comprir Posologie : une prise par jour au	més et Ritonavir g	eçu un traitement mais non porteurs de mutations associées à la résistance élules ou comprimés (100 mg)		
Pesant au moins 15 kg et moins de 30 kg Pesant au moins 40 kg * mutations associées à la résistance au darunavir : '	Darunavir comprimés 600 mg et Darunavir comprimés 800 mg et V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84	100 mg de ritonav 100 mg de ritonav	ir	Antipaludéens : artéméther/luméfantrine	↓ l'artéméther ↓ la dihydroartémisinine ↑ la luméfantrine ⇔ le darunavir
Recommandations posologiques pour le traitement des • Enfants pesant au moins 15 kg	enfants ayant déja reçu un traitement et porteurs d'au mo	oins une mutation	associée à la résistance au darunavir	Antimycobactériens : rifabutine	tle darunavir le darunavir la rifabutine la 25-0-désacétylrifabutine
		it et porteurs d'au més et Ritonavir d	moins une mutation associée à la résistance au darunavir* omprimés ou gélules (100 mg)	La posologie de référence de la rifabutine était de 300 mg une fois par jour. Antipsychotiques :	↑ la 25- <i>O</i> -desacetylrifabutine ↑ la quétiapine
	Darunavir comprimés 600 mg et V111, V321, L33F, 147V, 150V, 154M, 154L, T74P, L76V, 184 nfants âgés de moins de 3 ans [voir Mises en garde et pre	100 mg de ritonav V et L89V.		quétiapine	- на причинарния
2.3 Patients insuffisants hépatiques Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les p	atients présentant une insuffisance hénatique légère ou m	nodérée. Aucune d	(5.11) et l'oxicologie non climique (15.2). onnée n'est disponible concernant l'administration concomitante de Darunavir avir n'est donc pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance		
FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES 3.4 Darunavir 400 mg comprimés			nt la lettre << H >> gravée sur une face et le nombre << 189 >> gravé sur l'autre.	Bétabloquants : p. ex. métoprolol,	↑ les bêtabloquants
3.5 Darunavir 600 mg comprimés			nt ta lettre << n >> gravee sur une face et le chiffre << 7 >> gravé sur l'autre.	timolol Inhibiteurs calciques : p. ex.	↑ les inhibiteurs calciques
administration concomitante de Darunavir comprimés. Elevées sont associées à des effets graves et/ou mettant le l'efficacité du darunavir) sont indiqués dans le Tablea	en jeu le pronostic vital (marge thérapeutique étroite). Ce: u 4 [voir aussi Interactions médicamenteuses (7.3), Table	la clairance est foi s médicaments et au 9].	tement dépendante du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques es autres médicaments contre-indiqués (susceptibles d'entraîner une diminution	félodipine, nifédipine, nicardipine	↓ le darunavir
Tableau 4 : Classes de médicaments contre-indiquée Classe thérapeutique	es avec Darunavir comprimés/ritonavir Médicaments de cette classe contre-indiqués avec Darunavir comprimés/ritonavir		Commentaire clinique	Corticoïdes : Systémiques : dexaméthasone Corticoïdes :	↓ le darunavir ↑ la fluticasone
Antagoniste des récepteurs alpha-1 adrénergiques Dérivés de l'ergot de seigle	Alfuzosine Dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine	Risque d'événe	s graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital, tels qu'une hypotension. ments graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital, tels qu'une toxicité aiguë igle, caractérisée par des vasospasmes périphériques et une ischémie des	Inhalés/par voie nasale : fluticasone Antagonistes des récepteurs de l'endothéline :	↑ le bosentan
Agents modifiant la motilité gastro-intestinale Neuroleptiques	Cisapride Pimozide	extrémités et d Risque d'effets	autres tissus. graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital, tels que des arythmies.	bosentan	
Neuroleptiques Sédatifs/hypnotiques	Pimozide Midazolam administré per os, triazolam	Le triazolam e L'administratio	graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital, tels que des arythmies. Le midazolam administré per os sont fortement métabolisés par le CYP3A. n concomitante de triazolam ou de midazolam administré per os et de Darunavir navir peut entraînier des augmentations importantes des concentrations de ces		
Médicaments à base de plantes	Millepertuis (Hypericum perforatum)	benzodiazépine sédation proloi Les patients re	s. Risque d'événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital tels qu'une igée ou accrue ou une dépression respiratoire.	Agents agissant directement sur le virus de l'hépatite C (VHC) : Inhibiteurs de la protéase virale NS3-4A : bocéorévir	↓ le darunavir ↓ le bocéprévir ↓ le télaprévir
	, , , , ,	de millepertui concentrations et l'apparition	s, car leur administration concomitante peut entraîner une diminution des plasmatiques du darunavir. Il peut en résulter une perte de l'effet thérapeutique l'une résistance.	télaprévir Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : pravastatine,	↑ la pravastatine ↑ l'atorvastatine
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	Lovastatine, simvastatine	Consulter le Ta la pravastatine	graves tels qu'une myopathie, notamment une rhabdomyolyse. bleau 9 pour des recommandations posologiques concernant l'atorvastatine et Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement au médication de la doce au du traitipanant paut être percompandé sur la base.	atorvastatine, rosuvastatine Immunosuppresseurs: p. ex.	↑ la rosuvastatine ↑ les immunosuppresseurs
Antimycobactérien	Rifampine	des études d'ir La rifampine es ne doit pas être	ne modification de la dose ou du traitement peut être recommandée sur la base teractions médicamenteuses ou des interactions prévisibles. un inducteur puissant du métabolisme du CYP450. Darunavir comprimés/ritonavir associé à la rifampline, car cela peut provoquer une diminution importante des	ciclosporine, tacrolimus, sirolimus	
Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (PDE-5)	Sildénafil dans le traitement de l'hypertension artérielle	concentrations de Darunavir c	plasmatiques du darunavir. Il pourrait en résulter une perte de l'effet thérapeutique imprimés. fficace et sûre n'a été établie dans le traitement de l'hypertension artérielle	Bêta-agonistes inhalés : salmétérol	↑ le salmétérol
	pulmonaire	pulmonaire lor	s de l'administration concomitante de Darunavir comprimés/ritonavir. Il existe	Analgésiques	↓ la méthadone

		de millepertuis, car leur administration concomitante peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir. Il peut en résulter une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance.				
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	Lovastatine, simvastatine	Risque d'effets graves tels qu'une myopathie, notamment une rhabdomyolyse.				
		Consulter le Tableau 9 pour des recommandations posologiques concernant l'atorvastatine et la pravastatine : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : une modification de la dose ou du traitement peut être recommandée sur la base des études d'interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles.				
Antimycobactérien	Rifampine	La rifampine est un inducteur puissant du métabolisme du CYP450. Darunavir comprimés/ritonavir ne doit pas être associé à la rifampine, car cela peut provoquer une diminution importante des concentrations pissmatiques du darunavir. Il pourrait en résulter une perte de l'effet thérapeutique de Darunavir comprimés.				
Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (PDE-5)	Sildénafil dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	Aucune dose efficace et sûre n'a été établie dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire lors de l'administration concomitante de Darunavir comprimés/ritonavir. Il existe un risque acrur d'événements indésirables associés au sidénafil (notamment des troubles de la vision, une hypotension, un priapisme et une syncope).				
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	nnavir comprimés et de ritonavir est nécessaire, veuillez c	onsulter les contre-indications du ritonavir figurant dans sa monographie.				
concomitante de nourriture peut être à l'origine d'une per Veuillez consulter la monographie du ritonavir pour des in	te d'efficacité du darunavir.	al désiré soit obtenu. Le non-respect de l'administration concomitante de ritonavir et de la prise ion.				
a été rapportée chez 0,5 % des patients recevant un trai active chronique, sont exposés à un risque accru de troul	tement combiné par Darunavir comprimés/ritonavir. Les bles de la fonction hépatique, y compris des événements	comprimés/ritonavir. Au cours du programme de développement clinique (N = 3 063), une hépatite patients présentant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite B ou C indésirables hépatiques graves.				
prenant de nombreux traitements concomitants, présent immunitaire. Aucun lien causal avec le traitement par Dar	ant des pathologies associées, notamment une co-infect unavir comprimés/ritonavir n'a été établi.	généralement produits chez des patients présentant une infection par le VIH-1 à un stade avancé, ion par le virus de l'hépatite B ou C et/ou présentant un syndrome inflammatoire de restauration				
de l'augmentation des ASAT/ALAT doit être envisagée ch particulier au cours des premiers mois du traitement par L'apparition ou l'aggravation d'un dysfonctionnement bé	ez les patients présentant une hépatite chronique ou une Darunavir comprimés/ritonavir. patique (y compris une élévation des enzymes hépatique	és/ritonavir et les patients doivent être surveillés étroitement pendant le traitement. Une surveillance cirrhose sous-jacente, ou chez ceux présentant des transaminases élevées avant le traitement, en s ayant des répercussions cliniques importantes et/ou des symptômes tels que fatique, anorexie,				
nausées, ictère, urines foncées, foie douloureux au touch	er, hépatomégalie) chez des patients sous Darunavir comp	primés/ritonavir doivent faire envisager l'éventualité d'une interruption ou d'un arrêt du traitement.				
5.3 Réactions utlanées sévères Au cours du programme de développement clinique (n = 3 063), des réactions cutanées sévères accompagnées de fièvre et/ou d'une élévation des transaminases dans certains cas, ont été décrites chez 0.4 % des patients. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson (moins de 0.1 %) ont été décrits au cours du programme de développement clinique, Des cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), des syndrome de DRESS (etruption cutanée avec écesimphilie et symptômes systémiques) et de pustoine de aranthemique aiqué généralisée ont été agrables dans le cortion de la pharmacoviglance. Interrompre immédiatement Danisarie compressive fromavier construires de l'appartion de signer ou symptômes de réaction cutanée gener. Il peut à sign retra autres, d'eruption cutanée sévère ou accompagnée de fièvre, de malaise						
Des éruptions cutanées (tous grades confondus, quelle cutanées étaient le plus souvent légères à modérées, elle	einfard, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlychens, lésions buccales, conjonctivite, hépatite drou écisnophilie. se fruptions culantes (bus grades confondus, quelle que soit la cause) soin surveuses chez 103 % des patients raities par Darunavir comprimés/ritonavir (voir aussi Effets indésirables (6)). Les éruptions utanées étaient le plus souvent légères à modérées, elles survenaient au cours des quatre premières semaines de traitement et disparaissaient à la poursuite du traitement. Le taux d'interruption du traitement our cause d'étuplois cutanée chez les patients sous Darunavir comprimés/ritonavir était de 15.9 x.					
Les éruptions cutanées survenaient plus fréquemment cl	Les éruptions custanées surveniaent plus fréquemment chez les patients ayant déjà del traités et recevant des traitements contenant Darunavir comprimés/ritonavir plus le rallégravir que chez les patients recevant Darunavir comprimés/ritonavir sans rallegravir ou du rallégravir sans Darunavir comprimés/ritonavir. Cependant, les éruptions cutanées dui étaient considérées comme associées au traitement survenaient à des taux comparables dans les trois groupes. Ces éruptions cutanées daniel froit en traitement : aucuen entreruption de traitement n'est survenue suite à une éruption cutanée.					
5.4 Allergie aux sulfamides		the reference to the effect of				
comprimés/ritonavir, l'incidence et la gravité des	éruptions cutanées ont été comparables chez les p	nts présentant une allergie connue aux sulfamides. Au cours des études cliniques avec Darunavir atients ayant des antécédents d'allergie aux sulfamides et ceux qui n'en avaient pas.				
5.5 Risque d'effets indésirables dus à des interactions		nt des médicaments métabolisés par le CYP3A ou l'instauration de médicaments métabolisés par				
le CYP3A chez des patients recevant déjà Darunavir compr inhibiteurs ou inducteurs du CYPA3 peut resp	imés/ritonavir, peut entraîner une augmentation des conce ectivement augmenter ou diminuer les concent	intrations plasmatisques des médicaments métabolisés par le VYPSA Unistantiques des médicaments métabolisés par le VYPSA L'instantiques des médicaments métabolisés par le VYPSA. L'instantiation de médicaments rations de Darunavir comprimés/ritonavir. Ces interactions peuvent conduire à en pronostic vital, voire fatals, en raison de l'exposition accrue aux médicaments concomitants ;				
	aison de l'exposition accrue à Darunavir comprimés/riton					
	rimés/ritonavir associée au risque d'émergence d'une rés					
Consulte I Tableau 9 pour les mesures visant à prévenir ou contrôler ces interactions médicamenteuses importantes connues, y compris les recommandations concernant la posologie Voir Interactions médicamenteuses (7)). Prendre en considération le risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par Darunavir comprimés/ritonavir, passer en revue les traitements concomitants pendant le traitement par Darunavir comprimés/ritonavir et surveiller la surveinue possible d'effets indésirables associés aux traitements contentinants [voir Contre-indications (4) et interactions médicamenteuses (7)].						
5.6 Diabète sucré/hyperglycémie Des cas de survenue d'une hyperglycémie, de déclaration	d'un diabète sucré ou d'exacerbation d'un diabète préex	istant ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients infectés par le VIH				
traités par un inhibiteur de protéase (IP). Chez certains p diabétique a été observée dans certains cas. L'hyperglyc estimation de la fréquence ne peut être effectuée et aucur 5.7 Lipodystrophie	atients, ces événements ont nécessité l'instauration d'un émie a parfois persisté après l'interruption du traitement	traitement par insuline ou par hypoglycémiant oral ou l'ajustement de leur dose. Une acidocétose par IP. Ces événements ayant été notifiés volontairement au cours de la pratique clinique, aucune				
Une redistribution ou accumulation de graisses corporelle	que et au niveau du visage, une augmentation du volume	antirétroviral, notamment une augmentation de la graisse abdominale et de la graisse rétrocervicale des seins et un faciès cushingoïde. Le mécanisme d'action et les conséquences à long terme de				
5.8 Syndrome inflammatoire de restauration immunita	ire					
In syndrome inflammatoire de restauration immunitaire a été décir chez des patients recevant un traitment antrétroviral combiné, y compris Darunavir comprimés. Pendant la phase initiale du traitement inntrétroviral combiné, les patients dont le système immunitaire répond peuvent présenter une réponde un traitment autritories au indictions indolentes ou opportunistes résiduelles (telles que les indections à Mycobacterium ou à cytomégalovirus, les pneumoniss à Pneumocystis jirovecii (PCP) ou la tuberculosel pouvant nécessiter des investigations plus poussées et un traitement.						
Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été décrites dans le cadre du syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, cependant, le moment de leur survenue est plus variable et celles-ci peuvent se produire plusieurs mois après l'instauration du traitement antirétrovinal. 5.9 Hémophille						
Des cas d'augmentation des saignements, y compris des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été décrits chez des patients présentant une hémophilie de type A ou B et traités par des imbibiteurs de protéses. Picc extraitins patients, une supprémentation en facteur VIII a été administrée. Dans plus de la motifé des cas rapportés, le traitement par les imbibiteurs de protéses e a été poursuivi ou réintroduit s'il avait été interrompu. Aucun lien causal n'a été établi entre le traitement par IP et ces épisodes. Si DR ésistancérésitance croisée						
ins la mesure où le risque de résistance croisée du VIH entre inhibiteurs de protéase n'a pas été complètement étudié chez les patients traités par Darunavir comprimés/ritonavir, l'effet du traitement par Darunavir imprimés sur l'activité des inhibiteurs de protéase qui seront administrés ultérieurement n'est pas connu ¡voir Microbiologie (12.4)].						

Dans la mesure où l'administration concomitante de Darunavir comprimes et de ritonavir es thécesaire, se référer à la monographie du ritonavir pour les effets indésirables associés au ritonavir.

6.1 Expérience issue des études cliniques : patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement
fluide TMC11-4C2111 Euder into 14-C21. Agant compared part pote set truthes has founded as securities issues del réfude de place III TMG114-C21. Agant comparé Danumyir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour au lopinovir/ritonavir. Consideration de la securitie report extra est 86 patients adults intrécés par le vill-14 ent javant journaire rope de traitment antiétriévreix. 11 exposition totale moyenne des patients dans le groupe Danumavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour et dans le groupe lipinavir/ritonavir 800/200 mg par jour étal respectivement de 162,5 et 153,5 semaines. Les effets indésinables rapportes durant le traitment par Danumavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour feite indesir dans leur antique de l'activité d'intensité légène. Les effets indésinables cliniques les plus fréquents avec Darmavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour (fréquence > 5 %) d'intensité au moins modérée (c. grade 2) étalent : diarribée, céphalées, douleurs abdominales et éruptions cutandes. Dans le groupe Darmavir comprimés/ritonavir 2,3 % des patients ont interrorrois jue traitement en rision d'effets indésirable d'effet indésirable d'effets indésirable d'effets indésirable d'effets indésirable d'effets indésirable d'effets indés Les effets Indésirables observés avec Darunavir comprimés/ritonavir 800100 mg une fois par jour, d'intensité au moins modérée (2 grade 2), observés chez les patients adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant amais reçu de traitement antirétroviral sont présentés dans le Tableau 5 et dans le texte qui suit le tableau.

De projection production of the part of th

Les études cliniques ayant été menées dans des conditions très variables, les taux des événements indésirables observés dans les études cliniques d'un médicament ne peuvent pas être comparés directement aux taux observés dans les études cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique.

Classe de système d'organes, terme préféré, %	Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg 1 fois/jour + TDF/FTC N = 343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour + TDF/FTC N = 345		
Affections gastro-intestinales				
Douleurs abdominales	6 %	6 %		
Diarrhée	9%	16%		
Nausées	4%	4%		
Vomissements	2%	4%		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	< 1%	3%		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Anorexie	2%	< 1%		
Affections du système nerveux				
Céphalées	7%	6%		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	6%	7%		
N = nombre total de patients par groupe de traitement. TDF = fumarate de ténofovir disoproxil. FTG = entricitabine. * À l'exception des anomalies biologiques signalées comme effet indésirable.				
Effets indésirables moins fréquents				
Les effets indésirables d'intensité au moins modérée (2 grade 2) survenant chez moins de 2 % des patients qui n'avaient jamais reçu de traitement antirétroviral pendant le traitement par Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une rois par jour sont indiqués c-la-près par système d'organe :				
Affections gastro-intestinales : pancréatite aigué, dyspepsie, flatulences. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie.				

rroubles generaux et anomalies au site u aoministration : astrienie.
Affections hépatobiliaires : hépatite aiguë (hépatite aiguë, hépatite cytolytique, hépatotoxicité, par exemple).
Affections du système immunitaire : hypersensibilité au médicament, syndrome inflammatoire de restauration immunitaire.
Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré.
Affections musculosquelettiques et systémiques : myalgies, ostéonécrose.
Affections psychiatriques: rêves anormaux.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : œdème de Quincke, prurit, syndrome de Stevens Johnson, urticaire.

,	Affections psychiatriques : rêves anormaux.
,	Affections de la peau et du tissu sous-cutané : œdème de Quincke, prurit, syndrome de Stevens Johnson, urticaire.
/	Anomalies biologiques :
l	Le Tableau 6 présente une sélection d'anomalies biologiques de grades 2 à 4 représentant une aggravation par rapport à la valeur à l'inclusion, observées chez les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral auparavant et traités par Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour.
г	

Tableau 6 : Anomalies biologiques de grades 2 à 4 observées chez les patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral*				
		Étude randomisée TMC114-C211		
Paramètres biologiques, terme préféré, %	Limite	Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg 1 fois/jour + TDF/FTC	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour + TDF/FTC	
Biochimie				
Alanine aminotransférase (ALAT)				
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	9%	9%	
Grade 3	> 5 à ≤ 10 X ULN	3%	3%	
Grade 4	> 10 X ULN	< 1%	3%	
Aspartate aminotransférase (ASAT)				
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	7%	10%	
Grade 3	> 5 à≤ 10 X ULN	4%	2%	
Grade 4	> 10 X ULN	1%	3%	
Phosphatase alcaline				
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	1%	1%	
Grade 3	> 5 à ≤ 10 X ULN	0%	< 1%	
Grade 4	> 10 X ULN	0%	0%	
Hyperbilirubinémie				
Grade 2	> 1,5 à ≤ 2,5 X ULN	< 1%	5%	
Grade 3	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	< 1%	< 1%	
Grade 4	> 5 X ULN	0%	0%	
Triglycérides				
Grade 2	5,65-8,48 mmol/L 500-750 mg/dL	3%	10%	
Grade 3	8,49-13,56 mmol/L 751-1200 mg/dL	2%	5%	
Grade 4	> 13,56 mmol/L > 1200 mg/dL	1%	1%	
Cholestérol total				
Grade 2	6,20-7,77 mmol/L	23%	27%	
Grade 3	240-300 mg/dL > 7,77 mmol/L > 300 mg/dL	1%	5%	
Cholestérol-LDL	> 300 Hig/dL			
Grade 2	4,13-4,90 mmol/L 160-190 mg/dL	14%	12%	
Grade 3	≥ 4,91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	9%	6%	
Hyperglycémie	-			
Grade 2	6,95-13,88 mmol/L 126-250 mg/dL	11%	10%	
Grade 3	13,89-27,75 mmol/L 251-500 mg/dL	1%	<1%	
Grade 4	> 27,75 mmol/L > 500 mg/dL	0%	0%	
Lipase pancréatique				
Grade 2	> 1,5 à ≤ 3 X ULN	3%	2%	
Grade 3	> 3 à ≤ 5 X ULN	< 1%	1%	
Grade 4	> 5 X ULN	0%	< 1%	
Amylase pancréatique				
Grade 2	> 1,5 à ≤ 2 X ULN	5%	2%	
Grade 3	> 2 à ≤ 5 X ULN	5%	4%	
Grade 4	> 5 X ULN	0%	< 1%	
N = nombre tobl de patients par groupe de traitement. TDF = tumrante de téndroivri disoproxil. FTC = entrincitabine. * Données relatives au grade 4 non applicables à la division de l'échelle de gradation du sida.				

FTC = entricitabine. * Données relatives au grade 4 non applicables à la division de l'échelle de gradation du sida.
6.2 Expérience issue des études cliniques : patients adultes ayant déjà reçu un traitement
Étude TMC114-C214
L'évaluation de la sécurité repose sur toutes les données de sécurité issues de l'étude de plase III TMC114-C21 ayant comparé Danuravir comprimés/ritovavir 600/100 mg deux fois par jour au lopinavir/ritoravir 400/100 mg deux fois par jour cate plaients dans le groupe Danuravir comprimés/ritovavir doubre des patients dans le groupe Danuravir comprimés/ritovavir 600/100 mg deux fois par jour a été respectivement de 80,7 et 76,4 semaines.
Les effets indésirables rapportés pendant le traitement par Darunavir comprimés/ritorourir 600/100 mg deux fois par jour étaient dans leur majorité d'intensité éligère. Les effets indésirables cliniques les plus fréquents avec Darunavir comprimés/rourir 600/100 mg deux fois par jour féquents avec Darunavir comprimés/ritoravir 600/100 mg deux fois par jour féquents avec Darunavir comprimés/ritoravir 4,7 % des patients ont interrompu le traitement pour cause d'effets indésirables.
Les effets indésirables observés avec Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour, d'intensité au moins modérée (≥ grade 2) chez des patients aduites infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral au préalable sont présentés dans le Tableau 7 et le texte qui suit le tableau.
Tableau 7 : Sélection d'effets indésirables cliniques survenus avec Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour* à une intensité au moins modérée (≥ grade 2) chez ≥ 2 % des patients adultos intendés aux le UNIL de une un traitisement autorité partiel que nombre de la contraction de

	Étude randomisée TMC114-C214	
Classe de systèmes d'organes, Terme préféré, %	Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg 2 fois/jour + TFO N = 298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 fois/jour + TFO N = 297
Affections gastro-intestinales		
Distension abdominale	2%	< 1%
Douleurs abdominales	6%	3 %
Diarrhée	14%	20%
Dyspepsie	2%	1%
lausées	7%	6 %
/omissements	5%	3 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	3%	1 %
Fatigue	2%	1 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	2%	2 %
Diabète sucré	2%	< 1%
Affections du système nerveux		
Zéphalées	3%	3 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
ruption cutanée	7%	3%
N = nombre total de patients par groupe de traitement. TFO = traitement de fond optimisé. * À l'exception des anomalies biologiques signalées comme effet indésirable.		

Tableau 8 : Anomalies biologiques de grades 2 à 4 observées chez les patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral*
Le Tableau 8 présente une sélection d'anomalies biologiques de grades 2 à 4 représentant une aggravation par rapport à la valeur à l'inclusion, observées chez les patients adultes qui avaient déjà reçu un traitemer antirétroviral auparavant et traités par Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour.
Anomalies biologiques :
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, urticaire.
Affections psychiatriques: rêves anormaux.
Affections musculosquelettiques et systémiques : myalgies.
Affections gastro-intestinales: pancréatite aiguë, flatulences.
Les effets indésirables d'intensité au moins modérée 🖎 grade 2) survenant chez moins de 2 % des patients qui avaient déjà reçu un traîtement antirétroviral auparavant et recevant Darunavir comprimés/ritonav 600/100 mg deux rolis par jour sont indiqués d-après par système d'organe :
Effets indésirables moins fréquents
* À l'exception des anomalies biologiques signalées comme effet indésirable.
TF0 = traitement de fond optimisé.
N = nombre total de patients par groupe de traitement.

Les effets indésirables d'intensité au moins mod 600/100 mg deux fois par jour sont indiqués ci-a	érée (≥ grade 2) survenant chez moins de	e 2 % des patients qui avaient déjà reçu un traitement antirétro	viral auparavant et recevant Darunavir comprimés/riton		
Affections gastro-intestinales : pancréatite aiguë					
Affections musculosquelettiques et systémiques	: myalgies.				
Affections psychiatriques: rêves anormaux.					
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : pr	urit, urticaire.				
Anomalies biologiques :	hiologiques de grades 2 à 4 représentant :	une aggravation par rapport à la valeur à l'inclusion, observées	chaz las natients adultes qui avaient déià recu un traiten		
entirétroviral auparavant et traités par Darunavir	comprimés/ritonavir 600/100 mg deux foi	is par jour.	unez les patients adultes qui avalent deja reçu un traitem		
Tableau 8 : Anomalies biologiques de grad	es 2 à 4 observées chez les patients adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral*				
Étude randomisée TMC114-C214					
Paramètres biologiques, terme préféré, %	Limite	Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg 2 fois/jour + TFO	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 fois/jour + TFO		
Biochimie					
Alanine aminotransférase (ALAT)			<u> </u>		
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5 X LSN	7%	5 %		
Grade 3	> 5 à ≤ 10 X LSN	2%	2 %		
Grade 4	> 10 X LSN	1%	2%		
Aspartate aminotransférase (ASAT)					
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5 X LSN	6%	6 %		
Grade 3	> 5 à ≤ 10 X LSN	2%	2 %		
Grade 4	> 10 X LSN	< 1%	2 %		
Phosphatase alcaline					
Grade 2	> 2,5 à ≤ 5 X LSN	< 1%	0 %		
Grade 3	> 5 à ≤ 10 X LSN	< 1%	< 1%		
Grade 4	> 10 X LSN	0%	0 %		
Hyperbilirubinémie					
Grade 2	> 1,5 à ≤ 2,5 X LSN	< 1%	2 %		
Grade 3	> 2,5 à ≤ 5 X LSN	< 1%	< 1%		
Grade 4	> 5 X LSN	< 1%	0 %		
Triglycérides					
Grade 2	5,65-8,48 mmol/L 500-750 mg/dL	10%	1 1 %		
Grade 3	8,49-13,56 mmol/L 751-1200 mg/dL	7%	10%		
Grade 4	> 13,56 mmol/L > 1200 mg/dL	3%	6 %		
Cholestérol total					
Grade 2	6,20-7,77 mmol/L 240-300 mg/dL	25%	23%		
Grade 3	> 7,77 mmol/L > 300 mg/dL	10%	14%		
Cholestérol- LDL					
Grade 2	4,13-4,90 mmol/L 160-190 mg/dL	14%	14%		
Grade 3	≥ 4,91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	8%	9%		
Hyperglycémie					
Grade 2	6,95-13,88 mmol/L 126-250 mg/dL	10%	11%		

pharmacocinétique des patients co-infectés a été co 6.5 Expérience issue des études cliniques : non	omparable à celle des patients ne présentant pas de co-infection Distination nédiatrique	
C230 a evalue l'administration de Darunavir compri La fréquence, la nature et l'intensité des effets indés Étude TMC114-C212	mes/ritonavir en une prise par jour <i>[voir utilisation dans les pu</i> irables chez les enfants ont été comparables à celles observée	s chez les adultes.
éruptions cutanées (5 %), nausées (4 %) et fatigue	(3 %). ne élévation des ALAT (grade 3 : 3 % ; grade 4 : 1 %), des ASAT	nt été : vomissements (13 %), diarrhée (11 %), douleurs abdominales (10 %), céphalées (9 %; · (grade 3 : 1 %), de l'amylase pancréatique (grade 3 : 4 %, grade 4 : 1 %), de la lipase pancréati
Étude TMC114-C228 Les effets indésirables observés avec Darunavir con (5 %) et anorexie (5 %).	nprimés/ritonavir (tous grades confondus, fréquence $\geq 5~\%)$ o	nt été : diarrhée (24 %), vomissements (19 %), éruptions cutanées (19 %), douleurs abdomina
Étude TMC114-C230	4 considérées comme effets indésirables dans cette étude. nprimés/ritonavir (tous grades confondus, fréquence ≥ 3 %) o s cutanées (8,3 %).	nt été : vomissements (33 %), nausées (25 %), diarrhée (16,7 %), douleurs abdominales (8,3
Il n'y pas eu d'anomalies biologiques de grade 3 ou 6.6 Données de pharmacovigilance	4 considérées comme effets indésirables dans cette étude.	où ces événements ont été notifiés sur la base du volontariat et qu'ils proviennent d'une populat o ur d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.
Des cas de lipodystrophie ont été rapportés. De rares cas de rhabdomyolyse (associés à l'admin	istration concomitante d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	et de Darunavir comprimés/ritonavir) ont été rapportés.
7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES Voir également Contre-indications (4) et Pharmacol	ogie clinique (12.3).	inéralisée et de syndrome DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiqu
7.1 Effets possibles de Darunavir comprimés/ritt Darunavir comprimé co-administré avec le ritonavir L'administration concomitante de Darunavir compri ces médicaments, ou pourrait augmenter ou prolon	est un inhibiteur du CYP3A et du CYP2D6.	par le CYP3A et le CYP2D6 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques roir Tableau 9).
7.2 Effets possibles d'autres médicaments sur le Le darunavir et le ritonavir sont métabolisés par le c plasmatiques du darunavir et du ritonavir l'adminis	e darunavir CYP3A. Les médicaments inducteurs du CYP3A devraient augr Itation concomitante de Darunavir comorimés/ritonavir et d'au	nenter la clairance du darunavir et du ritonavir, entraînant une diminution des concentrations res médicaments inhibiteurs du CYPSA peut diminuer la clairance du darunavir et celle du ritona au 9.
7.3 Interactions médicamenteuses établies et au Le Tableau 9 fournit des recommandations posolog	itres interactions potentiellement importantes	avir comprimés/ritonavir. Ces recommandations sont fondées sur des études d'interaction
Tableau 9 : Interactions médicamenteuses établ d'interaction médicamenteuse ou des interaction [Voir Pharmacologie clinique (12.3) pour l'ampleu	ies et autres interactions notentiellement imnortantes : une	modification de la dose ou du traitement peut être recommandée sur la base des études
Classe du traitement concomitant : dénomination du médicament Agents antiviraux anti-VIH-1 : Inhibiteurs nucléo	Effet sur la concentration du darunavir ou du traitement concomitant sidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Commentaire clinique
didanosine Agents antiviraux anti-VIH-1 : Inhibiteurs de pro	⇔le darunavir ⇔la didanosine téase du VIH (IP)	La didanosine doit être administrée une heure avant ou deux heures après Daruna comprimés/ritonavir (qui sont pris au cours d'un repas).
indinavir (le traitement de référence pour l'indinavir était indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 fois/jour).	↑ le darunavir ↑ le darunavir	La dose appropriée d'indinavir associé au Darunavir comprimés/ritonavir n'a pas été établ
lopinavir/ritonavir saquinavir	↓ le darunavir ↔ le lopinavir ↓ le darunavir	Aucune dose appropriée de la combinaison n'a été établie. Ainsi, il n'est pas recomman d'associer le l'opinavir/ritonavir et Darunavir comprimés, avec ou sans ritonav Aucune dose appropriée de la combinaison n'a été établie. Ainsi, il n'est pas recomman
Agents antiviraux anti-VIH-1 : Antagonistes com	↔ le saquinavir pétitifs du récepteur CCR5	d'associer le saquinavir et Darunavir comprimés, avec ou sans ritonav
maraviroc Autres agents	↑ le maraviroc	Les concentrations du maraviroc sont augmentées lors de l'administration concomitante Darunavir comprimés/ritonavir. Lorsqu'il est associé à Darunavir comprimés/ritonavir, la do de maraviroc doit être de 150 mg deux fois par jour.
Antiarythmiques: p. ex. bépridil, lidocaine (systémique), quinidine, amiodarone, flécatinide	† les antiarythmiques	Les concentrations de ces médicaments peuvent être augmentées lors de l'administrati concomitante de Jauruaivi comprimés/frobavir. La prudence est de mise et la surveillance concentrations thérapeutiques (si disponible) est recommandée en cas d'administrati concomitante d'antiarythmiques et de Darunavir comprimés/ritonavir.
propéfanone digoxine Antibactérien :	↑ la digoxine ⇔ le darunavir	La plus faible dose de digoxine doit être prescrite au départ. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et utilisées pour augmenter la dose de digoxine jusqu'à obtenti de l'effet clinique désiré. Aucun aiustement de la dose du traitement combiné n'est nécessaire chez les patients dont
clarithromycine	↑ la clarithromycine	ionction rénale est normale. Chez les patients insuffisants rénaux, les ajustements suivants la dose doivent fer envisagés : - chez les patients dont la Ci _{Cro} est comprise entre 30 et 60 ml/min, la dose de clarithromyci dott être diminued es 60 % . - chez les patients dont la Ci _{Cro} est < 30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être diminued es 60 % .
Anticoagulants : warfarine Antiépileptiques :	↓ la warfarine ↔ le darunavir ↔ le darunavir	Les concentrations de la warfarine sont diminuées lors de l'administration concomitante de Darunavir comprimés/ritonavir. Il est recommandé de surveiller l'IINR (rapport international normalisé) lors de l'association de la warfarine à Darunavir comprimés/ritonavir. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de darunavir/ritonavir ou de carbamazépine lors
carbamazépine	↑ la carbamazépine	l'instaurátion de l'administration concomitante du darunavir/ritonavir et de la carbamazépin La surveillance clinique des concentrations de la carbamazépine et l'augmentation de sa do sont recommandées pour obtenir la réponse clinique souhaitée.
Antiépileptiques : phénobarbital, phénytoine	→ le darunavir ↓ la phénytoïne ↓ le phénobarbital	L'administration concomitante de Darunavir comprimés/ritonavir peut entraîner une diminuti des concentrations à l'équilibre de la phienytoine et du phénobarbital. Les concentrations de phénytoine et du phénobarbital doivent être surveillées lors de l'administration concomitar de Darunavir comprimés/ritonavir.
Antidépresseurs : trazodone, désipramine	† la trazodone † la désipramine	L'utilisation concomitante de trazodone ou de désignamine et de Darunavir comprimérifona puel entrainer une augmentation des concentrations plasmatiques de la trazodone ou de désignamine, susceptible d'être à l'origine d'événéments indésrables tels que nuusées, sensatio vertiglieuses, hypotension et synopre. Si la trazodone ou la désignamine est utilisées de traible de trazodone ou de désignamine doit être envisagée.
Antifongiques : kétoconazole, itraconazole, voriconazole	↑ le kétoconazole ↑ le darunavir ↑ l'itraconazole (non étudié) ↓le voriconazole (non étudié)	Le kétoconazole et l'itraconazole sont des inhibiteurs puissants ainsi que des substrats CYP3A. L'utilisation concomitante de kétoconazole ou d'itraconazole systémique d'arunavir/irtonavir peut augmenter la concentration plasmatique du darunav Les concentrations plasmatiques du kétoconazole ou de l'itraconazole peuvent être augmenté
		en présence de darunavir/intoavir. Lorsqu'une administration concomitante est requise, la do quotidienne de kétoconazole ou d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg. Les concentrations plasmatiques du voriconazole peuvent être diminuées en présence darunavir/intoavir. Le voriconazole ne doit pas être administré aux patients recevant darunavir/intoavir sust su inve évaluation du rapport bénéfice/risque justifile l'utilisation
Médicaments contre la goutte : colchicine	↑ colchicine	trainswrittenaver saut as une evaluation ou rapport beneficiersque justine l'unisation vorticonazole. Administration concomitante de colchicine dans le traitement des crises de goutte chez de patients sous Darunavir comprimes/ritonavir; 0,6 m.g. (1 comprime) x 1 dose, puis 0,3 m.g. (demi-comprime) 1 heure plus tard. La dose peut être renouvelée avant 3 jours. Administration concomitante de colchicine dans la prophylaxie des crises de goutte chez de patients sous Darunavir comprimes/ritonavir; si la posologie d'origine était de 0,6 mg deux fois par jour, elle doit être diminuée à 0,3 mg u fois par jour;
		s la posologie d'origine était de 0,6 mg une fois par jour, elle doit être diminuée à 0,3 mg jour sur deux. Administration concomitante de colchicine dans le traitement de la fièvre médiferranden familiale (TMP): Chez les patients sous Darunavir comprimés/ritonavir; La dose quotidiene maximale est de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg de fois par jour). Chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, la colchicine ne doit pas être associée
Antipaludéens : artéméther/luméfantrine	↓ l'artéméther ↓ la dihydroartémisinine	Darunavir comprimés/ritonavir. L'association de Darunavir comprimé et d'artéméther/luméfantrine peut être utilisée sa ajustement des dosses. Cependant, l'association doit être utilisée avec précaution, car u exposition accrue à la luméfantine peut augmenter le risque d'allongement de l'espace (
Antimycobactériens : rifabutine	↑ la luméfantrine → le darunavir ↑ le darunavir	
La posologie de référence de la rifabutine était de 300 mg une tois par jour. Antipsychotiques : quétapine	† la rifabutine † la 25- <i>O</i> -désacétylrifabutine † la quétiapine	Une diminution d'au moins 75 % de la dose usuelle de rifabutine (300 mg une fois par jour) e recommandée (500 mg uno une value). In commande et 50 mg un jour sur deux). Une surveillance acu des évenements indésirables est préconiése chez les patients recevant cette association et peut s'averer nécessaire de diminuer davantage la dose de rifabutine. Instauration de Danuavir comprimés associé au ritonavir chez des patients sous quétispine envisager le recours à un autre traitement antiviral pour éviter d'augmenter l'exposition à
		queltagine. Si l'administration concomitante est nécessaire, réduire la dose de queltagine à de la dose en cours éturnière la suverise possible d'éles indésirables associés à queltière. Se reporter à la monographie de la queltagine en ce qui concerne la surveillance des effe indésirables. Instauration de la queltagine chez des patients sous Darunavir comprimés associé au ritoraux se reporter à la monographie de la queltagine en ce qui concerne la dose initiale et l'augmentalit se reporter à la monographie de la queltagine en ce qui concerne la dose initiale et l'augmentalit production de la monographie de la queltagine en ce qui concerne la dose initiale et l'augmentalit de l'augmentalité de l'aug
Bětabloquants : p. ex. métoprolol,	↑ les bêtabloquants	de la dose de la quétiapine. La prudence est de mise et la surveillance clinique des patients est recommandée. Une diminuti de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire lors de l'administration concomitar de Darunavir comprimés/ritonavir.
timolol Inhibiteurs calciques : p. ex.	↑ les inhibiteurs calciques	Les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques (tels que félodipine, nifédipir nicardipine) peuvent augmenter lors de l'administration concomitante de Daruna comprimés/rinoavir. La prudence est de mise et la surveillance clinique des patients
félodipine, nifédipine, nicardipine	↓ le darunavir	recommandée.
Systémiques : dexaméthasone Corticoïdes :	↓ le darunavir ↑ la fluticasone	La dexaméthasone systémique est un inducteur du CYP3A et peut donc diminuer les concentratio plasmaliques du darunavir. Il pourrait en résulter une perte de l'effet thérapeutique de Daruna comprimés. L'utilisation concomitante de fluticasone inhalée et de Darunavir comprimés/ritonavir pe
Inhalés/par voie nasale : fluticasone Antagonistes des récepteurs de l'endothéline :	↑ le bosentan	L'utilisation concomitante de fluticasone inhalée et de Darunavir comprimés/ritonavir pe augmenter les concentrations plasmatiques de la fluticasone. Une alternative thérapeutique d' être envisagée, particulièrement dans le cadre de tratements au long cour Administration concomitante de bosentan chez les patients sous Darunavir comprimés/ritonavir :
Antagonistes des recepteurs de l'endotheline : bosentan		chez les patients recevant Darunavir comprimée/ritonavir depuis au moins 10 jours, comment de bosentan à raison de 82.5 mg une fois par jour ou un jour sur deux en fonction de la tolerai individuelle. Administration concomitante de Darunavir comprimée/ritonavir chez des patients sous bosentan arrêter rutilisation du bosentan au moins 36 heures avant l'instauration de Darunavir comprende les bosentan de l'acceptant de
Agents agissant directement sur le virus de l'hép C (VHC) : Inhibiteurs de la protéase virale NS3-4A : bocénévir	atite ↓ le darunavir ↓ le bocéprévir ↓ le télaprévir	de la tolérance individuelle. L'administration concomitante de Darunavir comprimés/ritonavir et du bocéprévir ou du télapré a entraîné une diminution des expositions à l'équilibre au darunavir et au bocéprévir ou télaprévir. L'administration concomitante de bocéprévir ou de télaprévir et de Daruna-
bocéprévir télaprévir Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : pravastatine, rosuvastatine	† la pravastatine † l'atorvastatine † la rosuvastatine	comprimés/ritonavir n'est pas recommandée. Augmenter la dose de rosuvastatine avec précaution et utiliser la plus petite dose efficace ; pas dépasser 10 mg de rosuvastatine par jour. Ne pas dépasser 20 mg d'atorvastatine par jo
Immunosuppresseurs : p. ex. ciclosporine, tacrolimus,	↑ les immunosuppresseurs	Les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, du tacrolimus ou du sirolimus peuve être augmentées lors de l'administration conceminant de Darunavir comprimés/ritonavir. Ul surveillance de la concentration thérapeutique des immunosuppresseurs est recommand lors de l'administration concomitante de Darunavir comprimés/ritonav
sirolimus Běta-agonistes inhalés : salmétérol	† le salmétérol ↓ la méthadone	L'administration concomitante de salmétérol et de Darunavir comprimés/ritonavir n'est precommandée. Cette association peut entraîner un risque accru d'événements indésirable cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment un allongement de l'espace QT. de palpitations et une tachycarde sinusale.
Analgésiques narcoliques/traitement de la dépendance aux opiacés : méthadone, buprénorphine, buprénorphine/naloxone	↓ la methadone ⇔ la buyéndrophine/naloxone ↑ la norbuprénorphine (métabolite)	Auum ajistement de la posòlogie de la méthadore n'est nécessaire los de l'inclauration i administration concombante de Darumaire comprimier/chronivir. Cependant, il est recomman readministration concombante de Darumaire comprimier/chronivir. Cependant, il est recomman pendant le tratienent d'entretien che certains patients. Sessime d'ajustier à docs de méthados pendant le tratienent d'entretien chez certains patients. Auzum ajustement de la dosse de buprénorphine ou de buprénorphine/nalcoxone n'est nécessa loris de l'administration concomitante de Darumaire comprimier/sirlosaire. Il est recomman d'exercer une surveillance clinique en cas d'administration concomitante de Darumaire ou de buprénorphine/nalcoxone.
Neuroleptiques : p. ex. rispéridone	† les neuroleptiques	comprimés/ritonavir et de buprénorphine ou de buprénorphine/naloxon Une diminution de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire lors de l'administrati concomitante de Darunavir comprimés/ritonavir.
rispéridone, thioridazine Contraceptifs oraux/estrogènes :	↓ l'éthinylestradiol ↓ la noréthindrone	Les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol sont diminuées en raison de l'inducti de son métabolisme par le ritonavir. Il est recommandé d'utiliser d'autres méthodes
oraux/estrogènes : éthinylestradiol, noréthindrone		contraception non hormonale.
Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5	↑ les inhibiteurs de la PDE-5 (seule l'association du sildénafil à des doses utilisées dans le traitement de la dysfonction érectile et de Darunavir comprimés/	L'administration concomitante de Darunavir comprimés/ritonavir peut entraîner une augmentati des événements indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE-5, notamment une hypotensic une syncope, des troubles de la vision et un priapisme.
(PDE-5): p. ex. sildénafil, vardénafil,	ritonavir a été étudiée)	Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP L'utilisation de sildénafil est contre-indiquée lorsqu'il est utilisé dans le traitement l'hypertension artérielle pulmonaire (PAH) (voir Contre-indications (4)) Le ajustement existent de la deze cont recommandé lors de l'utilisation du table.
(PDE-5): p. ex. sildénafil,	is uparticular feccione cue un unann comprimezar ritonavir a été étudiée)	Unisation des imitieturs de la VUL-3 dans l'hyperension arteriale pulmonaire (HAV- L'utilisation de sidérnalir ectorite-indiquel prosqui est utilisé dans le traitement l'hypertension artérielle pulmonaire (PAH) (voir Contre-indications (4 Les ajustements suivants de la dose sont recommandés fors de Vuilsation du tadaire Administration concomitante de tadalaifi clez les patients sous Durusair comprimés/ritonaux Administration concomitante de tadalaifi clez les patients sous Durusair comprimés/ritonaux chez patients recevant Durusaire comprimés/ritonaux depuis au moiss une semaine, instau une fois par jour en fonction de la fotérance individuelle. Augmenter la doce à 40 de

< 1%

< 1%

0%

D'après les voies d'élimination des autres INTI (zidovudine, zalcitabine, emtricitabine, stavudine, lamivudine et abacavir) qui sont essentiellement excrétés par les reins, aucune interaction médicamenteuse n'est attendue entre ces médicaments et Danunavir comprimés/trionavir.
Autres IP:
L'administration concomitante de Darunavir comprimés/ritonavir et d'IP autres que le lopinavit/ritonavir, le saquinavir, l'atazanavir et l'indinavir n'a pas été étudiée. L'administration concomitante n'est donc pas recommandée.
Inhibiteurs de transfert de brin médié par l'intégrase :
D'après les données pharmacocinétiques de la littérature, aucun changement cliniquement significatif des concentrations du danunavir ni diminution des concentrations du darunavir ni deté observé lors de l'utilisation concomitante du ratlégravir. La diminution possible des concentrations du darunavir ne semble pas être cliniquement pertinente. Darunavir comprimés/ritonavir et le ratlégravir peuvent être utilisés sans ajustement des doses.
8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES
8.1 Grossesse: effets tératogènes :
Catégorie C de risque pour la grossesse. Darunavir comprimés/ritonavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si son bénéfice possible justifie le risque éventuel.

Oute les médicaments metionnés dans le Tableau 9, les interactions entre Dannavir comprinés/ritouair et les déclarations au mont été évaluées lors d'études cliniques et aucun de ces médicament nécessités un ajustement de la posodique four Pharmacologie distigue (23) jacabasulé, dévenuer, étavieries, enéces quite, ondéparatie, moit été présent de présent de présent de la comparatie de échorité disognal. Le doublegarier pas semble altérer la pharmacoloritétique du darunavir lors de comparations inter-études aux données pharmacoloritéques. Darunavir/ritonavir n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur pharmacoloritéque du doublegarier.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

aux inhibitors de la PES-5.

Ber aux de la PES-5 de la PES-5 de la PES-6 de la

L'utilisation concomitante de midazolam parentéral et de Darunavir comprimés/ritonavir u une une concomitante de midazolam parentéral et de Darunavir comprimés/ritonavir peu une presentations plasmatiques du midazolam concomitante doit être réalisée dans un cadre garantissant une surveillance. L'administration concomitante doit être réalisée dans un cadre garantissant une surveillance citique étroite du lun prise en charge médicale adequate en cas de dépression respiratoire el/ou de sécalión profongée. Une réduction de la posibiliga du midazolam doit être envisage, en L'administration concomitante de midazolam per os et de Darunavir comprimés/ritonavir est CONTE-INDIQUEE.

8.1 Grossesse: effets teratogenes :
Catégorie C de risque pour la grossesse. Darunavir comprimés/ritonavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si son bénéfice possible justifie le risque éventuel
Aucune étude adaptée et contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Les études sur la reproduction menées avec le darunavir not mis en évidence aucune embryotoxisté ni tératogénicité chez les sourit et les rats, que ce soit en présence ou en l'absence de rindonnsir, iansi que chez les lapins avec le darunavir seul. Bonce ces études, les copositions audranavir étudenimiées à partir de l'ASQ telatent plus élevée chez les rats (3 fois), tandis que chez les souris et les lapins, les expositions étaient plus faibles (moins d'une fois) par rapport à celles obtenues chez l'homme à la dose clinique recommandée de darunavir potentialis (cc bostates > par le fronavir.
Dans l'étude sur le développement pré- et post-natal chez le rat, une diminution de la prise de poids corporei des ratons a été observée avec le darnuavir seul ou associé au ritonavir durant la laclation. Cett diminution de la de l'exposition des ratons à de substances médicamenteurses par le bias du laclat developpement este proprieture non taps det élatriés par le traitement maternel par le darnuavir seul ou associé au ritonavir. Les expositions plasmatiques maximales atteintes chez les rats correspondaient à environ 50 % de celles obtenues chez l'homme à la dos cilique recommandée de darnuavir potentialisé par le ritonavir.
Dans l'étude sur la toicité juvénile, oil les rations recevalent directement le darunavir, des décès sont surveus entre le cinquième et le onzième jour postnatal à des taux plasmatiques correspondant à 0.1 à 1 foi l'exposition clinique. Lors d'une étude de 4 semaines de toxicologie chez le rat, lorsque l'admissation débutait au 23 ^e juven postnatal (correspondant à 13 de de 2 à 3 ans chez l'homme), aucun décès n'a ét observé à une exposition plasmatique (en association au ritonavir) correspondant à 0,1 fois la concentration plasmatique (en transport de l'autorité de l'admissation début de l'admissation de l'autorité de l'admissation de l'admissation de l'autorité de l'admissation de l'admissation de l'autorité de l'admissation
Registre des grossesses sous antirétroviraux : afin de surveiller le devenir materno-fœtal des femmes enceintes exposées à Darunavir comprimés, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été établ Les médecins sont invités à inscrire les patientes en appelant le 1-800-258-4263.
8.3 Allaitement
Aux États-Unis, les centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC - Centers for Disease Control and Prevention) recommandent aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs nouvrisson afin d'éviter fout risque de transmission postnetable du VIH. On ne sait pas si le darnavir est excrété dans le lait de sance la disease se carbet dans le lait des rates allatantes. En raison out risque ne sance la conseil de la des rates allatantes. En raison out risque de la manuel de la fait au la company de faffait a la co

and calculations, as common pour le
8.4 Population pédiatrique
Ne pas administrer Darunavir comprimés/ritonavir chez les enfants âgés de moins de 3 ans en raison de la toxicité et de la mortalité observées chez les ratons ayant reçu du darunavir (de 20 mg/kg à 1 000 mg/kg jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.11), Utilisation dans les populations particulières (8.1), Pharmacologie cliniqué (12.3) et Toxicologie non clinique (13.2)
La sécurité et le profit pharmacocinétique de Darunavir comprimés/ritonavir ainsi que les réponses virologique et immunologique bet province de la compression de la compressi
Dans l'étude clinique TMC114-C230, la sécurité, le profit pharmacocinétique de Darmavir comprimés/tronsvir administré en une prise par jour ainsi que les réponses virologique et immunologique à ce traitement ent été évaluées cet des entents signe de 12 nais a moins de 18 ans, interécte par le VIH-1 et n'apart jamais reque le traitement antirétroviral augmaravant (12 entants) roir étites indésirables (6.5). Partiagne clinique (12.3) et Etudée cliniques (14.4). La frequence, la nature et l'interisté des effets indésirables che 2 se entants ont été comparables à celles observées chez les adultes (voir Effets indésirables (6.1). Expréssion posologiques en une prise par jour chez les entants des études de modifisation et simulation pharmacocinétiques de population. Ben qui aucur prévisibles un darrunavir et justifier les recommandations posologiques en posologiques de 3 nais a mointe de 5 cla ser études des des de modifisation et simulation pharmacocinétiques de population. Ben qui aucur prévisibles au darrunavir et justifier les recommandations posologiques au commandations posologiques et mune prise par jour chez les entina dags de 3 ans à mointes de 18 ans et persant au moins 10 léga dans la turbrique Posologique et diministration (2.2).
8.5 Population gériatrique
Les études cliniques de Dannavir comprimés nont pas inclus un nombre suffisant de patients ágés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle des patients plus jeunes. Equifant, il convient de prendre des précautions appropriées concernant l'administration et la surveillance de Darunavir comprimés chez les patients ágés, en tenant compte de la plus grande fréquence des insuffisanci hépatiques et des pathologies associées ou d'autres traitements pharmacologiques /voir Pharmacologie clinique (1/2.0).
8.6 Insuffisance hépatique
Aucun ajustement de la dose de Darunavir comprimés/ritonavir n'est indexesaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune donnée pharmacocinétique ni de sécurité n'e disposible concernant l'utilisation de Darunavir comprimés/ritonavir chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Par conséquent, l'utilisation de Darunavir comprimés/ritonavir n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Par conséquent, l'utilisation de Darunavir comprimés/ritonavir n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave plori Posologie et administration (2.6) et Pharmacologie clinique (12.5).
8.7 Insuffisance rénale
L'analyse pharmacocinétique de population a montré que les paramètres pharmacocinétiques du darunavir n'étaient pas significativement altérés chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisant

Aucun ajustement de la dose de Darunavir comprimés/ritonavir n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune donnée pharmacocinétique ni de sécurité n'i disponible concernant l'utilisation de Darunavir comprimés/ritonavir n'est pas recommanc chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave /voir Posologie et administration (2.3) et Pharmacologie cel indique (12.3).
8.7 Insuffisance rénale
L'analyse pharmacocinétique de population a montré que les paramétres pharmacocinétiques du danuavir rélaient pas signification en attendre de patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale modére (Cit Comprise entre 30 e 16 0 m/min. n. – 20). Aucure donnée pharmacocinétique en rest disponible chez les patients printant une insuffisance rénale grave ou la un sada terminal : cufeancé dans la mesure où la clairance rénale du daruavir est limitée, aucure diminution de la clairance totale de l'organisme n'est attenduc chez les patients insuffisants rénaux. Le daruavir et le ritonavir étant fortem liés aux protifieres plasmatiques, il est peu probable que l'hémodisjave ou la dialayse péritonéels permette de les éliminate de façon substantialle (voir Pharmacologie clinique (12.3)
10 SURDOSAGE
L'expérience des surdosages aigus avec Darunavir comprimés/ritonavir est limitée chez l'homme. Des doses uniques pouvant atteindre 3 200 mg de solution buvable de darunavir seul et 1 600 mg de la formulati de darunavir en comprimés, associées au ritonavir ont été administrées à des volontaires sains, sans effets symptomatiques néfastes.
Aucun antitote spécifique n'est disponible en cas de surdosage de Darunavir comprimés. Le traitement du surdosage de Darunavir comprimés doit comprendre des mesures générales symptomatiques inicitus la surveillance des signes viatux et l'observation de l'état chique, du patient, is inicique, du subtent is, inicique, du subtentance active no manier y oversissement provoqué, i est epiagement possible d'adminer charbon active comme aide à l'élimination de la substance active non absorbée. Dans la mesure où Darunavir comprimés est fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse soit efficace pour élimit is austisance active.
11 DESCRIPTION
Darunavir comprimés est un inhibiteur de protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).
La dénomination chimique du darunavir est la suivante : acide [(15,2R-3-{[(4-amino-phényl)sulfonyl](2-méthylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(phénylméthyl)propyl]-carbamique (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-i furan-3-yl ester. Sa formule moléculaire est C27H37N3O7S, et sa masse moléculaire est de 547,66. La formule développée du darunavir USP est la suivante :
Le darunavir est une poudre blanchâtre à brun pâle.

	Le darunavir est une poudre blanchâtre à brun pâle.
	Darunavir 400 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés orange, ovales, biconvexes, à bord biseauté, pour administration orale. Darunavi mg se présente sous forme de comprimés pelliculés orange, ovales, biconvexes pour administration orale.
nicho	Chaque comprimé de 400 mg contient 400 mg de darunavir. Chaque comprimé de 600 mg contient 600 mg de darunavir. Chaque comprimé co également des excipients : silice colloidale, crospovidone, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline silicifiée. Le pelliculage du comprimé cor de l'Opadry Il orange qui contient : laque aluminique de jaune orangé S. polyéthyléneglycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de ti
you make I law	Tous les dosages du darunavir sont exprimés en termes de forme libre du darunavir.
	12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Eng.	12.1 Mécanisme d'action
	Le darunavir est un médicament antiviral agissant sur le VIH-1 [voir Pharmacologie clinique (12.4)].
	12.2 Pharmacodynamique
ns une étude croisée à 4 permutations, en ouvert, randomisée, co s par jour et 800/100 mg deux fois par jour pendant sept jours.	ntrôlée contre placebo et contre comparateur actif, 40 volontaires sains ont reçu des doses supra-thérapeutiques de darunavir/ritonavir 1 600/100 mg

Dans une étude croisée à 1 permutations, en ouvert, randomisée, contrôlée contre placebo et contre comparateur actif, 40 volontaires sains ont reçu des doses supra-thérapeutiques de darunavir/ritonavir 1 600/100 mg une lois par jour et adout spar jour perdant sept jours.
À la concentration maximale moyenne de 6.599 ng/ml observée dans cette étude, l'allongement moyen du OtcF a été de 2,2 ms avec un intervalle de conflance (IC) bilatéral à 90 % de -2 à 6,3 ms. Lors de l'évaluation de L'IC bilatéral à 90 % sur les variations moyennes du OTcF appariées en fonction du temps par apport au étimoin placebo, les bornes supérieures des deux groupes darunavi/ritonavir n'ont jamais dépassé la limite de 10 ms. Dans le cardée de chée deude, l'association duraunaviritonavir n'apas semblé allonger l'éspace OTc.
12.3 Pharmacocinétique Pharmacocinétique chez les adultes
Données générales
Le danumair est essentiellement métabolisé par le CYP3A. Le ritonavir inhibe le CYP3A, ce qui augmente les concentrations plasmatiques du darunavir. L'administration orale d'une dose unique de 600 mg de Darunavir comprime saccide à 100 mg de ritonavir deux lois par jour a entrainé une augmentation de 14 fois de l'exposition systémique au darunavir. Par conséquent, Darunavir comprimés ne doit être utilisé qu'en association avec 100 mg de ritonavir datin d'attendre des expositions suffissantes au darunavir.
La pharmacoinétique du darunavir co-administrà eva cume faible dosse de ritonavir (100 mg) a dét évalués chez des volontaires sains et de spaints infectés par le VIH-1. Le Tableau 10 indique les estimations pharmacoinétiques de population du deuxinavir apres daministration arciule de Tamanir comprimisérationaries 600 ritonavir 6000 ri

Tableau 10: Estimations pharmacocinétiques de population pour Darmavir compriméxitionavir 800/100 mg une fois par jour (étude TMC114-C211, analyse à 48 semaines et étude TMC114-C222 à 48 semaines, et Darunavir compriméxi			lyse à 48 semaines et étude TMC114-C229, analysi analyse à 48 semaines et données intégrées des		
Paramètre	Étude TMC114-C211 Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg 1 fois/jour N = 335	Étude TMC114-C229 Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg 1 fois/jour N = 280	Étude TMC114-C214 Darunavir comprimés/ ritonavir 600/100 mg 2 fois/jour N = 285	Étude TMC114-C229 Darunavir comprimés/ ritonavir 600/100 mg 2 fois/jour N = 278	Études TMC114-C213 et TMC114-C202 (données intégrées) Darunavir comprimés/ ritonavir 600/100 mg 2 fois/jour N = 119
ASC24h (ng•h/mL)*					
Moyenne± écart-type	93026 ± 27050	93334 ± 28626	116796 ± 33594	114302 ± 32681	124698 ± 32286
Médiane (plage)	87854 (45000-219240)	87788 (45456-236920)	111632 (64874-355360)	109401 (48934-323820)	123336 (67714-212980)
C _{0h} (ng/mL)					
Moyenne ± écart-type	2282 ± 1168	2160 ± 1201	3490 ± 1401	3386 ± 1372	3578 ± 1151
Médiane (plage)	2041 (368-7242)	1896 (184-7881)	3307 (1517-13198)	3197 (250-11865)	3539 (1255-7368)
(plage)		(184-7881)			

* L'ASC _{24h} est calculée comme étant ASC _{12h} *2
Absorption et biodisponibilité
Le darunavir, co-administrá evec 100 mg de ritonavir deux fois par jour, a été absorbé après administration orale, avec un T _{may} d'environ 2,5 à 4 heures. La blodisponibilité absolue per os d'une dose unique d 600 mg de darunavir seul et après administration concomitante de 100 mg de ritonavir deux fois par jour a été respectivement de 37 % et 82 %. Les données in vivo indiquent que l'association darunavir/ritonav est un inhibiteur des transporteurs de la glycoprotéline? (P-gp.)
Eflets des allments sur l'absorption orale Lorsque Darunavir comprimés étai daministré en présence d'aliments, la C _{max} et l'ASC du darunavir co-administré avec le ritonavir sont environ 40 % plus élevées que lors de l'administration à jeun. Par conséquent Darunavir comprimés co-administré avec le ritonavir doit toujours être pris au cours d'un repas. L'exposition au darunavir a été comparable avec tous les repas de la gamme étudiée. La teneur calorique totale de differents platés évalués était comprise entre 240 kacil (29 de pliebles) et 296 kacil (56 de felipées).
Distribution Le darunavir est lié à environ 95 % aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP) plasmatique.

Des expérimentations in vitro à l'aide de microsomes hépatiques humains ont montré que le darunavir subil principalement un métabolisme oxydatif. Le darunavir est tortement métabolisme processor de l'ordenavir au control de l'ordenavir au control de l'ordenavir au control de l'ordenavir au control de l'ordenavir avait socié à 100 mg de rifonsavir, la majorité de la radioactivité dans le plasma était due au darunavir. Au moins 3 métabolites oxydatifs du darunavir ont été identifiés chez l'homme ; tous ont montré une activité correspondant à au moins 90 % de l'activité du darunavir sur le VIH-1 de ly pes auvaige.
Élimination
Une étude de bilan de masse chez des volontaires sains a montré qu'après l'administration d'une dose unique de 400 mg de 10°-/-dannavir associée à 100 mg de ritonavir, environ 79.5 % et 13,9 % de la doss administrée de 10°-/-dannavir étaite riteoprés, respectivement dans les feces et dans l'urine L de draunavir sous home inchangée représentait environ 41.2 % de 12 doss administrée, respectivement dans les féces et dans l'urine. La demi-vie d'élimination terminale du darunavir co-administré avec le ritonavir était d'environ 15 heures. Après administration intraveineuse, la clairance du darunavir, administré seul et associé à 100 mg de ritonavir deux rois par jour, était respectivement de 2,3 lh let 5,9 lh ca
Populations particulières
Insuffisance hépatique
Le darunavir est essentiellement métabolisé par le foie. Les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre du darunavir ont été comparables après l'administration concomitante de doses multiples de Darunavir

insumsance nepatique
Le darunavir est essentiellement métabolisé par le foie. Les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre du d'arunavir ont été comparables après l'administration concomitante de doses multiples de Darunavir comprimérations récord pour l'écont par qui a des patients présentant une fonction hépatique normale (n= 1), une insuffisance lépéte (Ditid-Pugh de classe A. n= 8) a tent en insuffisance hépatique mondére (Child-Pugh de classe B, n = 8). L'effet d'une insuffisance hépatique grave sur la pharmacocinétique du darunavir n'a pas été évalué (voir Posologie et administration (2.3) et Utilisation dans les populations particulières (8.6) et a l'experiment de l'experi
Co-infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C
L'analyse à 48 semaines des données issues des études TMC114-C211 et TMC 114-C214 chez des patients infectés par le VIH-1 a montré que le statut au regard de la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait pas d'effet apparent sur l'exposition au darunavir.
Insuffisance rénale
Les résultats d'une étude de bilan de masse avec "Q-darunavir rott montré qui environ 7,7 % de la dose administrée de dant nuravir est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Le darunavir et le ritonavir et la chief de la companya del companya de la companya del companya de la companya del companya de la companya del companya de la companya del companya del companya del companya de la companya del c
Sexe
L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'exposition moyenne au darunavir était plus élevée chez les femmes infectées par le VIH-1 que chez les hommes. Cette différence n'a pas de pertinence clinique.
Origine ethnique
L'analyse pharmacocinétique de population du darunavir chez les patients infectés par le VIH-1 a montré que l'origine ethnique n'avait pas d'effet apparent sur l'exposition au darunavir. Personnes âgées
L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VIH-1 a montré que les paramètres pharmacocinétiques du darunavir n'étaient pas considérablement différents dans la tranche d'âge (18 à 75 ans) évaluele chez les patients infectés par le VIH-1 (n = 12, ége > 56 ans) (vir) Utilisation dans les populations particulières (8.5).

Origine cannique
L'analyse pharmacocinétique de population du darunavir chez les patients infectés par le VIH-1 a montré que l'origine ethnique n'avait pas d'effet apparent sur l'exposition au darunavir.
Personnes âgées
L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VIII-1 a montré que les paramètres pharmacocinétiques du darunavir n'étaient pas considérablement différents dans la tranche d'âge (18 a 75 ans) évaluele chez les patients infectés par le VII-1 (n = 12, §g) e 26 ans) (ivr. Utilisation dans les populations particulières (8.5)).
Population pédiatrique
Darunavir comprimés/ritonavir administré deux fois par jour :
Les paramètres pharmacocinétiques du darunavir associé au ritonavir chez 93 enfants infectés par le VIH-1, ayvant déjà reçu un traitement antirétroviral auparavant, âgés de 3 ans à moins de 18 ans et pesant au minor la la comparable à celle obtenue chez des adultes ayant déjà reçu un traitement auparavant et traités par Darunavir comprinés infonavir 6001/10 mg deux fois par jour (voir Posologie et administration (22)).
Darunavir comprimés/ritonavir administré une fois par jour :
Les paramètres pharmacocinétiques du darunavir associé au ritonavir chez 12 enfants infectés par le VIIH-1, n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral auparavant, âgés de 12 ans à moins de 18 ans, pesant au moins 40 kg et traités par Darunavir comprinérés/tronavir 800/100 mg une fois par jour ont montré une exposition au darunavir comparable à celle obtenue chez les adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral augaravant et traités par Journavir comprinérés/tronavir 800/100 mg une fois par jour jour l'orit Posologie de administration (2 administr
D'après les études de modélisation et simulation pharmacocinétiques de population, la posologie proposée de Darunavir comprimés/ritonavir en une prise par jour chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans devrait entraîner une exposition au darunavir comparable à celle obtenue chez des patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral auparavant et traités par Darunavir comprimés/ritonavir 800/100

es paramètres pharmacocinétiques de population de Darunavir comprimés/ntonavir administre une ou deux fois par jour à des enfants sont résumés dans le tableau ci-dessous.						
Tableau 11 : Estimations des paramètres pharmacocinétiques de population de l'exposition au darunavir (études TMC114-C230, TMC114-C212 et TMC114-C228) après administration des doses indiquées dans les Tableaux 2 et 3						
	Étude TMC114-C230 Darunavir comprimés/ ritonavir	Étude TMC114-C212 Darunavir comprimés/ ritonavir 2 fois/jour	Étude TMC114-C228 Darunavir comprimés/ritonavir 2 fois/jour*			
Paramètre	1 fois/jour ^{[5} N = 12	N = 74	de 10 à moins de 15 kg‡ N = 10	de 15 à moins de 20 kg [§] N = 13		
ASC _{24h} (ng·h/mL) [†]						
Moyenne ± écart-type	84390 ± 23587	126377 ± 34356	137896 ± 51420	157760 ± 54080		
Médiane (plage)	86741 (35527-123325)	127340 (67054-230720)	124044 (89688-261090)	132698 (112310-294840)		
C _{Oh} (ng/mL)						
Moyenne ± écart-type	2141 ± 865	3948 ± 1363	4510 ± 2031	4848 ± 2143		
Médiane (plage)	2234 (542-3776)	3888 (1836-7821)	4126 (2456-9361)	3927 (3046-10292)		

† ‡ §	Les patients pervent avoir contribué aux données pharmacocinétiques des deux groupes, celui avec un poids de 10 kg à moins de 15 kg et celui avec un poids de 15 kg à moins de 20 kg. L'ASO ₂₄ h est calculée comme ASO ₁₂₀ h. ² . Calculé à partir des paramètres pharmacocinétiques individuels estimés à 2 et à 4 semaines, en fonction de l'analyse à 48 semaines ayant évalué une dose de darunavir de 20 mg/kg deux fois par jour associée au ritonavir à raison de 3 mg/kg deux lois par jour des de 15 kg à moins de 20 kg recevait 380 mg (3,8 ml) de suspension buvable de darunavir deux fois par jour dans l'étude 114-C226. Calculé à partir des paramètres pharmacocinétiques individuels estimés pour la visité d'ajustement post-dose de la Semaine 2, la Semaine 24 et la Semaine 48 sont fonction de l'analyse à 48 semaines ayant évalué une dose de darunavir de 300 mg deux ios par jour la visité d'ajustement post-dose de la Semaine 2, la Semaine 24 et la Semaine 48 sont fonction de l'analyse à 48 semaines ayant évalué une dose de darunavir de 300 mg deux ios ipar jour.					
Ĺ	Statistiques résumées des estimations des paramètres pharmacocinétiques de population pour le darunavir après administration de darunavir/intonavir à raison de 800/100 mg une fois par jour à des enfants infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral auparavant, âgés de 12 ans à moins de 18 ans - Analyses à 48 semaines					
	actions médicamenteuses					
[Voi	r également Contre-indications (4), Mises en garde et précautions d'emploi (5.5) et Interactions médicamenteuses (7)].					
Le darunavir co-administré avec le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A et du CYP206. L'administration concomitante de darunavir/ritonavir et de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A et le CYP20 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, susceptible d'augmenter ou de prolonger leur effet thérapeutique et leurs événements indésirables						
Le darunavir et le ritonavir sont métabolisés par le CYP3A. Les médicaments inducteurs du CYP3A devraient augmenter la clairance du darunavir et du ritonavir, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et du ritonavir. L'administration concomitante de darunavir/inthonavir et d'autres médicaments inhibiteurs du CYP3A peut entraîner une diminution des clairances du darunavir et du ritonavir, susceptible de réculter en une augmentation de leurs concentrations plasmatiques.						

les éfués d'interaction médicamenteuse ont été menées avec le danuvair et d'autres médicaments susceptifiées d'être administrés concomitamment et cetains médicaments réquemment utilisés comme substracests pour les interactions pharmacocifiques. Les éfets de l'administration concomitante de darunavir sur les valeurs de l'ASC, à C _{max} et la _{clim} sont résumés dans le Tableau 12 (effets d'autres médicament ur le darunavir) et le Tableau 13 (effets du darunavir sur d'autres médicaments). Pour les informations concernant les recommandations cliniques, voir la rubrique Interactions médicamenteuses (r								
Plusieurs études d'interaction ont été réalisées à une dose autre que la dose recommandée de médicament co-administré ou de darunavir ; cependant, les résultats sont applicables à la dose recommandée médicament co-administré et/ou de darunavir.								
Tableau 12 : Interactions médi	camenteuses : paramètres phar	macocinétiques du darunavir en	présence de r	nédicaments c	o-administrés			
	Poso	logie			Rapport moyen par la méthode des moindres carrés (IC à 90 %) paramètres pharmacocinétiques du darunavir avec/sans médicam administré Pas d'effet = 1			
Médicament co-administré	Médicament co-administré	Darunavir/ ritonavir	N	PK	C _{max}	ASC	C _{min}	
Administration concomitante d	l'autres inhibiteurs de protéase d	lu VIH						
Atazanavir	300 mg 1 x/j*	400/100 mg 2 x/j [†]	13	↔	1,02 (0,96-1,09)	1,03 (0,94-1,12)	1,01 (0,88-1,16)	
Indinavir	800 mg 2 x/j	400/100 mg 2 x/j	9	1	1,11 (0,98-1,26)	1,24 (1,09-1,42)	1,44 (1,13-1,82)	
Lopinavir/ ritonavir	400/100 mg 2 x/j 533/133,3 mg 2 x/j	1200/100 mg 2 x/j [‡] 1200 mg 2 x/j [‡] .	14	1	0,79 (0,67-0,92)	0,62 (0,53-0,73)	0,49 (0,39-0,63)	
			15	1	0,79 (0,64-0,97)	0,59 (0,50-0,70)	0,45 (0,38-0,52)	
Saquinavir gélules	1000 mg 2 x/j	400/100 mg 2 x/j	14	1	0,83 (0,75-0,92)	0,74 (0,63-0,86)	0,58 (0,47-0,72)	

0,93 (0,86-1)

0,85 (0,72-1)

1,11 (1,01-1,22)

1,01 (0,95-1,07)

0,87 (0,75-1,01)

1,15 (1,05-1,26)

1,07 (0,95-1,21)

1,02 (0,90-1,17)

nitante avec d'autres agents antiré

600 mg 1 x/j

200 mg 2 x/j

300/100 mg 2 x/j

600/100 mg 2 x/j

Éfavirenz

Névirapine Rilpivirine	200 mg 2 x/j		8		3 408		1,02 [§]
prvnitic	150 m=5	400/100 mg 2 x/j		↑ ••	1,40 [§] (1,14-1,73) 0,90	1,24 [§] (0,97-1,57) 0.89	(0,79-1,32)
	150 mg/j	800/100 mg/j	15	↔	0,90 (0,81-1)	0,89 (0,81-0,99)	0,89 (0,68-1,16)
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg/j	300/100 mg 2 x/j	12	î	1,16 (0,94-1,42)	1,21 (0,95-1,54)	1,24 (0,90-1,69)
	avec des inhibiteurs de la protéa						ľ
Bocéprévir^	800 mg 3 x/j	600/100 mg 2 x/j	11	1	0,64 (0,58-0,71)	0,56 (0,51-0,61)	0,41 (0,38-0,45)
Télaprévir	750 mg toutes les 8 h	600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j	11	+	0,60 (0,56-0,64)	0,60 (0,57-0,63)	0,58 (0,52-0,64)
	1 125 mg toutes les 12 h	000/100 mg 2 A/j	15	Ů	0,53 (0,47-0,59)	0,49 (0,43-0,55)	0,42 (0,35-0,51)
Administration concomitante a	80/480 mg (6 doses à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 h)	600/100 mg 2 x/j	14	↔	1 (0,93-1,07)	0,96 (0,90-1,03)	0,87 (0,77-0,98)
Carbamazépine	200 mg 2 x/j	600/100 mg 2 x/j	16	↔	1,04 (0,93-1,16)	0,99 (0,90-1,08)	0,85 (0,73-1)
Clarithromyci-ne	500 mg 2 x/j	400/100 mg 2 x/j	17	↔	0.83	0.87	1.01
Kétoconazole	200 mg 2 x/j	400/100 mg 2 x/j	14	1	(0.72-0.96)	(0.75-1.01)	(0.81-1.26)
					(1,04-1,40)	(1,23-1,65)	(1,39-2,14)
Oméprazole	20 mg/j	400/100 mg 2 x/j	16	↔	1,02 (0,95-1,09)	1,04 (0,96-1,13)	1,08 (0,93-1,25)
Paroxétine	20 mg/j	400/100 mg 2 x/j	16	↔	0,97 (0,92-1,02)	1,02 (0,95-1,10)	1,07 (0,96-1,19)
Ranitidine	150 mg 2 x/j	400/100 mg 2 x/j	16	↔	0,96 (0,89-1,05)	0,95 (0,90-1,01)	0,94 (0,90-0,99)
Rifabutine	150 mg 1 j/2 [¶]	600/100 mg 2 x/j	11	î	1,42 (1,21-1,67)	1,57 (1,28-1,93)	1,75 (1,28-2,37)
Sertraline	50 mg/j	400/100 mg 2 x/j	13	↔	1,01 (0,89-1,14)	0,98 (0,84-1,14)	0,94 (0,76-1,16)
*1 x/j = une fois par jour.	esquels les données sont disponib	les.		§	Rapport issu de la d	comparaison entre é	
† 2 x/j = deux fois par jour ‡ Les paramètres pharmacoci	inétiques du darunavir dans cette	étude ont été comparés aux		1	3 x/j = trois fois par L'ASC correspond N = 14 pour la C _{ma}	à l'ASC(0-t); N = 10	pour la C _{min} dans le groupe de réfé
	es après administration de darunav édicamenteuses : Paramètres pl						
					Rappo	rt moven par la mé	thode des moindres carrés (IC es pharmacocinétiques du n <u>istré</u> avec/sans darunavir
Médicament co-administré	Poso Médicament co-administré					Pas	l'effet = 1
Administration concomitante d	d'autres inhibiteurs de protéase (Darunavir/ritonavir du VIH	N	PK	C _{max}	ASC	C _{min}
Atazanavir	300 mg 1 x/j* /100 mg de ritonavir 1 x/j quand administré seul 300 mg 1 x/j quand administré avec darunavir/ritonavir	400/100 mg 2 x/j [†]	13	↔	0,89 (0,78-1,01)	1,08 (0,94-1,24)	1,52 (0,99-2,34)
Indinavir	800 mg 2 x/jour et 100 mg de ritonavir 2 x/j quand administré seul 800 mg 2 x/j quand administré avec darunavir/ ritonavir	400/100 mg 2 x/j	9	Ť	1,08 (0,95-1,22)	1,23 (1,06-1,42)	2,25 (1,63-3,10)
Lopinavir/ ritonavir	400/100 mg 2 x/j‡ 533/133,3 mg 2 x/j‡	1200/100 mg 2 x/j 1200 mg 2 x/j	14 15	↔	0,98 (0,78-1,22)	1,09 (0,86-1,37) 1.09	1,23 (0,90-1,69)
Saquinavir gélules	1000 mg 2 x/j et 100 mg de rîtonavir 2 x/j quand administré seu11000 mg 2 x/j quand administré avec	400/100 mg 2 x/j	12	↔	1,11 (0,96-1,30) 0,94 (0,78-1,13)	0,96-1,24) 0,94 (0,76-1,17)	(0,90-1,42) 0,82 (0,52-1,30)
Administration concomitante (darunavir/ritonavir d'autres antirétroviraux contre le	VIH					
Didanosine	400 mg/j	600/100 mg 2 x/j	17	↔	0,84 (0,59-1,20)	0,91 (0,75-1,10)	-
Dolutégravir	30 mg/j	600/100 mg 2 x/j	15	1	0,89 (0,83-0,97)	0,78 (0,72-0,85)	0,62 ^Ω (0,56-0,69)
Dolutégravir	50 mg/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg d'étravirine 2 x/j	9	1	0,88 (0,78-1)	0,75 (0,69-0,81)	0,63 ^Ω (0,52-0,76)
Étravirine	600 mg 1 x/j 100 mg 2 x/j	300/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j	12	↑ ↓	1,15 (0,97-1,35) 0,68	1,21 (1,08-1,36) 0,63	1,17 (1,01-1,36) 0,51
Névirapine	200 mg 2 x/j	400/100 mg 2 x/j	8	1	(0,57-0,82)	(0,54-0,73)	(0,44-0,61) 1,47
Rilpivirine	150 mg/j	800/100 mg/j	14	Ť.	(1,02-1,37) 1,79 (1,56-2,06)	2,30	(1,20-1,82) 2,78
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg/j	300/100 mg 2 x/j	12	1	1,24 (1,08-1,42)	(1,98-2,67) 1,22	(2,39-3,24) 1,37 (1,19-1,57)
<u> </u>				1		(1,10-1,35)	
Maraviroc	150 mg 2 x/j	600/100 mg 2 x/j	12	1	2,29 (1,46-3,59)	(1,10-1,35) 4,05 (2,94-5,59)	8 (6,35-10,1)
Maraviroc	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d'étravirine	12 10	† †	2,29	4,05	8
Maraviroc	150 mg 2 x/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d'étravirine			2,29 (1,46-3,59) 1,77 (1,20-2,60)	4,05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74)	8 (6,35-10,1) 5,27 (4,51-6,15)
Maraviroc Administration concomitante a	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j avec des inhibiteurs de la protéa:	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d'étravirine se NS3-4A du VHC	10	†	2,29 (1,46-3,59) 1,77 (1,20-2,60) 0,75 (0,67-0,85)	4,05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,65-0,72) 0,65	8 (6,35-10,1) 5,27 (4,51-6,15) 0,65 (0,56-0,76) 0,68
Maraviroc Administration concomitante a Bocéprévir	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j avec des inhibiteurs de la protéa. 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'autres médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrés esule	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d'étravirine se NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j	10	†	2,29 (1,46-3,59) 1,77 (1,20-2,60) 0,75 (0,67-0,85)	4,05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,65-0,72)	8 (6,35-10,1) 5,27 (4,51-6,15) 0,65 (0,56-0,76)
Maraviroc Administration concomitante a Bocéprévir Télaprévir Administration concomitante a	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j avec des inhibiteurs de la protéa 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'autres médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est	600/100 mg 2 x/j avez 200 mg 2 x/g d'étravirine se NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j	10 12^ 11	↑	2,29 (1,46-3,59) 1,77 (1,20-2,60) 0,75 (0,67-0,85) 0,64 (0,61-0,67) 0,56 (0,48-0,67)	4,05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,65-0,72) 0,65 (0,61-0,69) 0,85 (0,76-0,97)	8 (8,35-10,1) 5.27 (4,51-6,15) 0.65 (0.56-0,76) 0.68 (0.63-0,74)
Maraviroc Administration concomitante a Bocogreévir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Attorvastatine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j avec des inhibiteurs de la protéa 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'autre médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 1 folsjour quand elle est administrée avec le darnawir fronavir	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d'étravirine se NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 300/100 mg 2 x/j	10 12^ 11 15	†	2.29 (1.46-3.59) 1,77 (1.20-2.60) 0,75 (0.67-0.85) 0,64 (0.61-0.67) 0,56 (0.48-0.67) 0,85 (0.68-1.05) 1,06	4,05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,65-0,72) 0,65 (0,61-0,69) 0,85 (0,76-0,97)	8 (6.35-10,1) 5.27 (4.51-6,15) 0.65 (0.56-0.76) 0.68 (0.63-0.74)
Maraviroc Administration concomitante a Boodperévir Télaprévir Administration concomitante a Attornastatine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j avec des inhibiteurs de la protéa 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'auter médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 1 fois/jour quand elle est administrée avec le darunau'r fotonavir dose unique de 80 mg Artéméther/ luméfantrine	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d'étravirine se NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 300/100 mg 2 x/j	10 12^ 11 15	†	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 1.06 (0.68-1.05) 1.06 (0.62-1.39) 0.82	4,05 (2,944,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,65-0,72) 0,65 (0,61-0,69) 0,85 (0,76-0,97) 0,91 (0,78-1,06) 1,12 (0,96-1,30) 0,84	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.56-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 0.97
Maraviroc Administration concomitante a Bocéprévir Télaprévir Administration concomitante a Attorvastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j avec des inhibiteurs de la protéa 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'autres médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrés seule 10 mg 1 fois/jour quand elle est administrée avec le danuavir ritonavir dose unique de 80 mg	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d'étravirine se NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 300/100 mg 2 x/j	10 12^ 11 15 15	1 1	2.29 (1.46-3.59) 1,77 (1.20-2.60) 0,75 (0.67-0.85) 0,64 (0.61-0.67) 0,56 (0.48-0.67) 0,85 (0.68-1.05)	4,05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,65-0,72) 0,65 (0,61-0,69) 0,85 (0,76-0,97) 0,91 (0,78-1,06) 1,12 (0,96-1,30)	8 (6,35-10,1) 5,27 (4,51-6,15) 0,65 (0,56-0,76) 0,68 (0,63-0,74) 1,81 (1,37-2,40)
Maraviroc Administration concomitante a Bocoprevir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Attorvastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j avec des inhibiteurs de la protéa 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'auter médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est 40	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d'étravirine se NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 300/100 mg 2 x/j	10 12^ 11 15 15 15	1 1	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.85 (0.68-1.05) 1.06 (0.82-1.39) 0.82 (0.61-1.11) 0.82 (0.66-1.01) 1.65 (1.49-1.83)	4, 05 (2,94-5,39) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,56-0,72) 0,65 (0,61-0,69) 0,85 (0,76-0,97) 1,12 (0,96-1,06) 0,24 (0,99-1,02) 0,24	8 (6,35-10,1) 5.27 (4,51-6,15) 0.65 (0.56-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1,37-2,40) (0.97-10,55) (0.92-1,22) 2.26 (1,92-2,67)
Maraviroc Administration concomitante a Boceprévir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Attornastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j avec des inhibiteurs de la protéa 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'auter médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est 40	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d'étravirine se NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 300/100 mg 2 x/j	10 12^ 11 15 15 15 15 17	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.85 (0.68-1.05) 1.06 (0.82-1.39) 0.82 (0.66-1.01) 1.65 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08)	4,05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,56-0,72) 0,65 (0,61-0,69) 0,85 (0,76-0,97) 0,91 (0,96-1,30) 0,84 (0,69-1,02) 0,82 (0,74-0,51) 2,246-3,08) 0,89 (0,78-1,02)	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.55 (0.50-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) (0.97 (0.90-1.05) 1 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 0.98 (0.82-1.16)
Maraviroc Administration concomitante a Bocéprévir Télaprévir Administration concomitante a Attornastatine Attéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'autres médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrés seule 10 mg 1 fols/jour quand elle est administrés avec le darunavir ritonavir dose unique de 80 mg Artéméther/ luméfantrine 80/480 mg (6 doses à 0, 6, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d étravirine se NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 300/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 600/100 mg 600/100 mg	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 17 17	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 1.06 (0.82-1.09) 0.82 (0.61-1.11) 0.82 (0.61-1.11) 1.65 (0.49-1.83) 0.82 (0.61-0.11) 1.16 (0.82-1.99) 0.82 (0.61-0.11) 1.16 (0.82-1.99) 0.82 (0.61-0.11)	4,05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,56-0,72) 0,65 (0,61-0,69) 0,85 (0,76-0,97) 0,95 (0,96-1,30) 0,96-1,30) 0,96-1,30 0,96-1,30 0,96-1,30 0,69-102 0,74-0,91 0,74	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.50-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 0.97 (0.90-1.05) 1 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 0.98 (0.82-1.16) 1.71 (1.29-2.27)
Maraviroc Administration concomitante a Bookprévir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Attorvastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine Carbamazépine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j avec des inhibiteurs de la protéa 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'autres médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrés esule 10 mg 1 fois/jour quand elle est administrés evec darunavir / ritonavir dose unique de 80 mg Artéméther/ luméfantrine 80/480 mg (6 doses à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 h)	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d'étravirine te NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 300/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 17 17 16	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0,75 (0.67-0.65) 0,64 (0.61-0.67) 0,85 (0.88-1.05) 1,06 (0.82-1.39) 0,82 (0.66-1.01) 1,65 (1.49-1.83) 0,92 (0.79-1.08) 1,36 (0.79-1.08) 1,36 (0.79-1.08) 1,36 (0.79-1.08) 1,36 (0.79-1.08) 1,36 (1.61-1.74)	4,05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,56-0,72) 0,65 (0,61-0,69) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 0,76-0,97) 1,46 (1,15-1,67)	8 (6,35-10,1) 5.27 (4,51-6,15) 0.55 (0,56-0.76) 0.68 (0,63-0.74) 1.81 (1,37-2.40) (0,90-1,05) (1,92-2.67) 0.98 (0,82-1,16) 1.71 (1,29-2.27) 1.54 (1,41-1,68)
Maraviroc Administration concomitante a Boogreévir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Attorvastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne Luméfantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine Carbamazépine Époxycarbamazé-pine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'autres médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrés seule 10 mg 1 fols/jour quand elle est administrés avec le darunavir / ritonavir dose unique de 80 mg Artéméther/ luméfantrine 80/480 mg (6 doses à 0, 6, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d étravirine 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 600/100 mg 600/100 mg 600/100 mg 600/100 mg 600/100 mg 7 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 17 17 16 16	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.82 (0.82-1.99) 0.82 (0.66-1.01) 1.65 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (0.79-1.08) 1.36 (0.79-1.08) 1.36 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (4, 05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,56-0,72) 0,65 (0,61-0,69) 0,85 (0,76-0,97) 0,95 (0,96-1,30) 0,84 (0,96-1,30) 0,84 (0,69-1,02) 1,12 (0,74-0,91) 2,75 (2,46-3,08) 0,89 (1,15-1,85) 1,15-1,85) 1,145 (1,35-1,57) 1,45 (1,35-1,57) 0,46 (0,44-0,49)	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.56-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.91 (0.90-1.05) 1 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 0.98 (0.82-1.16) 1.71 (1.29-2.27) 1.54 (1.41-1.68) 0.48 (0.48-0.51)
Maraviroc Administration concomitante a Bookprévir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Atrivastatine Atriéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine Carbamazépine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h 804 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 1 t/os/jour guand elle est d'annavir intonavir d'annavir intonavir dose unique de 80 mg Artéméther/ luméfantrine 80/450 mg (6 doses à 0, 0, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d étravirine se NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 300/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 600/100 mg 600/100 mg 600/100 mg 600/100 mg	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 17 17 16 16 17	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 2.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.85 (0.68-1.05) 1.06 (0.82-1.39) 0.82 (0.68-1.01) 1.65 (0.79-1.08) 1.36 (1.69-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (1.69-1.74) 1.43 (1.34-1.53) 0.46 (0.43-0.49) 1.26 (1.03-1.54) 1.26 (1.03-1.54)	4,05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,66-0,72) 0,65 (0,61-0,69) 0,85 (0,76-0,97) 0,95 (0,76-1,30) 0,86 (1,30) 0,82 (0,78-1,06) 1,12 (0,69-1,30) 0,82 (0,78-1,06) 1,12 (1,69-1,30) 0,82 (0,78-1,06) 1,12 (1,15-1,18) 1,15-1,18)	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.50-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 0.97 (0.90-1.05) 1 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 1.71 (1.72-2.27) 1.54 (1.41-1.68) 0.48
Maraviroc Administration concomitante a Bocéprévir Télaprévir Administration concomitante a Attornastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine Carbamazépine Époxycarbamazé-pine Clarithromycine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'autres médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrés seule 10 mg 1 fols/jour quand elle est administrés avec le darunavir / ritonavir dose unique de 80 mg Artéméther/ luméfantrine 80/480 mg (6 doses à 0, 6, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d étravirine se NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 300/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 400/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 17 17 16 16	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.82 (0.68-1.05) 1.06 (0.82-1.39) 0.82 (0.66-1.01) 1.65 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (1.79-1.08) 1.36 (4,05 (2,94-5,37) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,55-0,72) (0,61-0,69) 0,76-0,97) 0,85 (0,76-0,97) 0,85 (0,76-0,97) 0,85 (0,76-1,06) 1,12 (0,96-1,30) 0,84 (0,96-1,30) 0,82 (0,74-0,91) 2,2(4-6,30) 0,82 (0,74-0,91) 1,15-1,169 (1,15-1,169) 1,15-1,169 (1,15-1,167) 1,15-1,169 (0,44-0,49) 1,15-1,167 (1,35-1,167) 1,15-1,167 (1,35-1	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.50-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40)
Maraviroc Administration concomitante a Bocoprevir Télaprévir Télaprévir Administration concomitante a Attornastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne Luméfantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine Carbamazé-pine Époxycarbamazé-pine Clarithromycine Dextrométhorphane	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h 804 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 1 t/os/jour guand elle est d'annavir intonavir d'annavir intonavir dose unique de 80 mg Artéméther/ luméfantrine 80/450 mg (6 doses à 0, 0, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/j d étravirine se NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 300/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 400/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 17 17 16 16 17	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.85 (0.68-1.05) 1.06 (0.82-1.39) 0.82 (0.66-1.01) 1.65 (0.79-1.08) 1.36 (1.06-1.74) 1.43 (1.34-1.53) 0.46 (0.43-0.49) 1.26 (1.03-1.54) 1.27 (1.59-3.26) 0.87 (0.77-0.98)	4, 05 (2,94+5,59) 3,10 (2,57*3,74) 0,68 (0,56*0,72) 0,65 (0,61*0,69) 0,85 (0,76*0,97) 0,85 (0,76*0,97) 0,85 (0,96*1,30) 0,84 (0,96*1,30) 0,84 (0,69*1,02) 1,12 (0,74*0,91) 2,75 (2,46*3,08) 0,89 (1,15*1,18) 1,15*1,18) 1,15*1,18) 1,15*1,18)	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.56-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.097 (0.90-1.05) 1 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 0.98 (0.82-1.16) 1.71 (1.29-2.27) 1.54 (1.41-1.68) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26) 1.74 (2.30-3.26) 1.74 (2.30-3.26)
Maraviroc Administration concomitante a Boccoprevir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Attornastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine/ Carbamazépine Époxycarbamazé-pine Clarithromycine Dextrométhorphane Dextrorphane	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg use les 8 h avec d'autre médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 1 fois/jour quand elle est administrée seule 10 mg 1 fois/jour quand elle est administrée avec le darunaur/ ritonavir dose unique de 80 mg Artéméther/ lumétantrine 80/480 mg (6 doses à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j 500 mg 2 x/j 30 mg	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/g avec 200 mg 2 x/g d étravirine 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 400/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 17 17 16 16 17	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.82 (0.68-1.05) 1.06 (0.82-1.39) 0.82 (0.66-1.01) 1.65 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (1.79-1.08) 1.36 (4,05 (2,94-5,59) 3,10 (2,57-3,74) 0,68 (0,56-0,72) 0,65 (0,61-0,69) 0,85 (0,76-0,97) 0,78-1,06) 1,12 (0,96-1,02) 0,84 (0,99-1,02) 0,84 (0,74-0,91) 2,27-5 (1,35-1,57) 1,46 (1,15-1,157) 1,45 (1,35-1,57) 0,44-0,49) 1,57 (1,46-0,49) 1,57 (1,56-0,49	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.55 (0.50-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.09 (0.90-1.05) 1.09 (0.90-1.05) 1.09 (0.90-1.05) 1.10 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 0.98 (0.82-1.16) 1.71 (1.29-2.27) 1.54 (1.41-1.68) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26) 1.74 (2.30-3.26) 1.74 (2.30-3.26) 1.74 (2.30-3.26) 1.75 (2.3
Maraviroc Administration concomitante a Bocoprevir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Atternastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine/ Carbamazépine Époxycarbamazé-pine Ctarithromycine Dextrométhorphane Dextrométhorphane Dextrométhorphane	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h 804 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 1 t/os/jour gand elle est administrée seule 10 mg 1 t/os/jour gand elle est administrée seule 10 mg 1 t/os/jour gand elle est administrée seule 10 mg 1 t/os/jour gand elle est administrée seule 10 mg 1 t/os/jour gand elle est administrée seule 10 mg 1 t/os/jour gand elle est administrée seule 10 mg 1 t/os/jour gand elle est administrée seule 80/480 mg (6 doses à 0, 0, 24, 36, 48 et elle est administrée seule elle est administrée seule elle est administrée seule elle est administrée e	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/g avec 200 mg 2 x/g d étravirine 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 17 17 16 17 18 18 18	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) (1.46-3.59) (1.46-3.59) (1.77 (1.20-2.60) (1.20-2	4, 05 (2,945,59) 3,10 (2,57*3,74) 0,68 (0,56*0,72) 0,65 (0,51*0,69) 0,85 (0,76*0,97) 0,85 (0,76*0,97) 0,85 (0,76*1,30) 0,86 (0,78*1,06) 1,12 (0,86*1,30) 0,82 (0,74*0,91) 1,27 (2,66*3,08) 0,082 (1,15*1,185) 1,15*1,185 (1,35*1,184) 2,7 (1,35*1,184) 2,7 (1,36*1,18	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.56-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.91 (0.90-1.05) 1 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) (1.92-2.77) 1.54 (1.41-1.68) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26) 1.93 (0.32-1.15) 1.77 (1.93-2.77) 1.54 (1.41-1.68) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26) 1.93 (0.32-1.15) 1.77 (2.30-3.26) 1.93 (0.32-1.15) 1.93 (0.32-1.15) 1.94 (1.41-1.68) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26) 1.93 (0.32-1.15)
Maraviroc Administration concomitante a Bocoprevir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Atternation Atternation Atternation Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine Carbamazé-pine Clarithromycine Dextrométhorphane Dextrométhorphane Dextrorphane Dilydroartémisini-ne Limétantrine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 300 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h 804 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 2 x/j 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j 30 mg 0,4 mg Ortho-Novum 1/35 (35 mcg EE/1 mg NE) 200 mg 2 t/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/g d' étravirine te NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 600/100 mg 2 x/j 400/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 15 17 17 16 16 17 12 8 11 11 15	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.82 (0.68-1.05) 1.06 (0.82-1.99) 0.82 (0.66-1.11) 1.66 (1.49-1.83) 0.92 (0.66-1.11) 1.66 (1.49-1.83) 1.36 (1.49-1.83) 1.36 (1.34-1.53) 0.94 (1.34-1.53) 0.46 (0.43-0.49) 1.26 (1.30-1.54) 2.27 (1.59-3.26) 0.87 (0.77-0.98) 1.15 (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68) (0.68)	4,05 (2,945,52) (2,945,53) (3,10 (2,573,74) (2,573,74) (2,573,74) (3,573,74) (3,574,574) (8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.50-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.91 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 1.54 (1.41-1.68) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26) 0.38 (0.27-0.54) 0.70 (0.51-0.97) 9.68 (6.44-14.55)
Maraviroc Administration concomitante a Bocéprévir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Attornastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne Luméfantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine/ Carbamazépine Époxycarbamazé-pine Clarithromycine Dextrométhorphane Dextrométhorphane Dextrorphane Üjgoxine Éthinylestradiol (EE) Noréthindrone (NE) Kéétoconazole (R)-Méthadone	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'autres médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 est administrée seule 10 est administrée seule 10 est administrée avec le darunavir fotonavir dose unique de 80 mg Artéméther/ lumétantrine 80/480 mg (6 doses à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j 30 mg Ortho-Novum 1/35 (35 mcg EE/1 mg NE) 200 mg 2 t/j 555-150 mg/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/g avec 200 mg 2 x/g d étravirine 8003/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 17 17 16 16 17 12 8 11 11 15	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.58 (0.48-0.67) 0.82 (0.68-1.09) 0.82 (0.68-1.11) 0.82 (0.66-1.11) 1.65 (1.49-1.83) 0.92 (0.61-1.11) 0.82 (0.79-1.08) 1.36 (1.34-1.53) 1.36 (1.34-1.53) 1.26 (1.33-1.54) 2.27 (1.59-3.26) 0.87 (0.77-0.98) 1.15 (0.89-1.48) 0.68 (0.61-0.74) 0.90 (0.83-0.97) 1.11 (0.99-1.48) 0.86 (0.19-0.74) 0.90 (0.83-0.97) 1.11 (0.99-1.48) 0.86 (0.19-0.74) 0.90 (0.83-0.97) 1.11 (0.99-1.48)	4,05 (2,945,52) (2,945,53) (3,10 (2,573,74) (2,573,74) (2,573,74) (3,573,74)	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.55 (0.56-0.76) 0.68 (0.53-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.097 (0.90-1.05) 1.1 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 0.98 (0.82-1.16) 1.71 (1.29-2.27) 1.54 (1.41-1.68) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26) 1.74 (2.30-3.26) 1.75 (3.3
Maraviroc Administration concomitante a Bocoprevir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Atternation Atternation Atternation Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine Carbamazé-pine Clarithromycine Dextrométhorphane Dextrométhorphane Dextrorphane Dilydroartémisini-ne Limétantrine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 300 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h 804 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 2 x/j 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j 30 mg 0,4 mg Ortho-Novum 1/35 (35 mcg EE/1 mg NE) 200 mg 2 t/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/g d' étravirine te NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 600/100 mg 2 x/j 400/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 15 17 17 16 16 17 12 8 11 11 15	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.85 (0.68-1.05) 1.06 (0.82-1.39) 0.82 (0.61-1.11) 0.82 (0.66-1.01) 1.65 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (1.34-1.53) 0.46 (0.43-0.49) 1.26 (1.03-1.54) 2.27 (1.59-3.26) 0.87 (0.77-0.98) 1.15 (0.89-1.48) 0.68 (0.89-1.48) 0.68 (0.89-1.48) 0.68 (0.89-1.48) 0.68 (0.89-1.48) 0.68 (0.89-1.48) 0.68 (0.89-1.48) 0.99 (0.81-0.41) 0.90 (0.83-0.97) 1.11 (0.81-2.44) 0.90 (0.83-0.97) 1.11 (0.81-2.44) 0.96 (0.88-0.90)	4,05 (2,945,53) (2,945,53) (3,10 (2,57-3,74) (2,57-3,74) (2,57-3,74) (3,57-3,7	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.55 (0.56-0.76) 0.68 (0.58-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.09-10.05) 1.09-10.05 (0.52-1.22) 2.26 (1.52-2.67) 0.98 (0.82-1.16) 1.71 (1.29-2.27) 1.54 (1.41-1.68) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.39-3.26) 1.74 (2.39-3.26) 1.75 (0.38-1.26) 0.76 (0.51-0.97) 9.68 (0.47-0.54) 0.70 (0.51-0.97) 9.68 (6.44-14.55) 0.85
Maraviroc Administration concomitante a Bocéprévir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Attornastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine/ Carbamazépine Époxycarbamazé-pine Clarithromycine Dextrorphane Dextrorphane Digoxine Éthimylestradiol (EE) Noréthindrone (NE) Kétoconazole (R)-Méthadone Oméprazole	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'autres médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 est administrée seule 10 est administrée seule 10 est administrée avec le darunavir fotonavir dose unique de 80 mg Artéméther/ lumétantrine 80/480 mg (6 doses à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j 30 mg Ortho-Novum 1/35 (35 mcg EE/1 mg NE) 200 mg 2 t/j 555-150 mg/j	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/g avec 200 mg 2 x/g d étravirine 8003/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 17 17 16 16 17 12 8 11 11 15	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.85 (0.68-1.05) 1.06 (0.82-1.39) 0.82 (0.66-1.01) 1.65 (1.49-1.83) 0.92 (0.66-1.01) 1.65 (1.49-1.83) 1.36 (1.34-1.53) 1.26 (1.79-1.08) 1.36 (1.34-1.53) 1.15 (0.43-0.49) 1.27 (1.59-3.26) 0.87 (0.77-0.98) 1.15 (0.89-1.49) 1.21 (1.30-1.54) 1.27 (1.77-0.98) 0.68 (0.89-1.49) 0.68 (0.89-1.49) 0.99 (0.83-0.97) 1.11 (1.81-2.44) 0.76 (0.71-0.81) 0.68 (0.48-0.90) 0.79 (0.71-0.81) 0.66 (0.48-0.90) 0.79 (0.71-0.81) 0.66	4,05 (2,945,59) (2,945,59) (3,10) (2,57-3,74) (3,10) (2,57-3,74) (3,10) (2,57-3,74) (3,10) (2,57-3,74) (3,10) (3,1	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.56-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.82 (1.39-1.16) 1.71 (1.29-2.27) 1.54 (1.41-1.68) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26) -
Maraviroc Administration concomitante a Bocoprevir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Administration concomitante a Atternastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine Carbamazépine Époxycarbamazé-pine Clarithromycine Dextrométhorphane Dextrométhorphane Dextrométhorphane Dilyoxine Éthinylestradiol (EE) Noréthindrone (NE) Kétoconazole (R)-Méthadone Oméprazole 5-hydroxy-oméprazole Paroxétine Pravastatine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'auter médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 1 folsjour quand elle est administrée seule 10 mg 1 folsjour quand elle est administrée avec le darunavir fronavir dose unique de 80 mg Artéméther/ lumétantrine 80/480 mg (6 doses à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j 30 mg Ortho-Novum 1/35 (35 mcg EE/1 mg NE) 200 mg 2 t/j 555-150 mg/j dose unique de 40 mg 20 mg/j dose unique de 40 mg	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/g d'etravirine 8 NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 15 17 17 16 16 17 12 8 11 11 15 16 12	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.82 (0.68-1.05) 0.82 (0.68-1.11) 0.82 (0.66-1.11) 1.66 (0.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.26 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (0.48-0.90) 0.83-0.97) 2.11 (1.81-2.44) 0.76 (0.77-0.98) 1.15 (0.68-0.79) (0.83-0.97) 2.11 (1.81-2.44) 0.68 (0.61-0.74) 0.99 (0.83-0.97) 2.11 (1.81-2.44) 0.90 (0.83-0.97) 0.176 (0.77-0.81) 0.066 (0.93-0.97) 0.93 (0.71-0.81) 0.93 (0.71-0.81) 0.93 (0.71-1.21)	4,05 (2,945,59) (2,945,74) (2,945,59) (0,650,77) (0,650,065) (0,610,069) (0,610,070,069) (0,770,069) (8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.56-5.76) 0.58 (0.56-5.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.097 (0.90-1.05) 1 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 0.98 (0.82-1.16) 1.71 (1.29-2.27) 1.54 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26)
Maraviroc Administration concomitante a Bocciprelvir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Atternastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine/ Carbamazépine Époxycarbamazé-pine Clarithromycine Dextrométhorphane Dextrométhorphane Dextrométhorphane Dextrométhorphane Dilgovine Éthinylestradiol (EE) Noréthindrone (NE) Kétoconazole (R)-Méthadone Oméprazole 5-hydroxy-oméprazole Paroxétine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'auter médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 1 folsjour quand elle est administrée seule 10 mg 1 folsjour quand elle est administrée avec le darunavir fronavir dose unique de 80 mg Artéméther/ lumétantrine 80/480 mg (6 dose à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j 30 mg 0,4 mg Ortho-Novum 1/35 (35 mcg EE/1 mg NE) 200 mg 2 t/j 55-150 mg/j dose unique de 40 mg 150 mg 1 y/2 lorsqu'elle est administrée avec Darunavir 150 mg 1 y/2 lorsqu'elle est administrée avec Darunavir	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/g d'etravirine 8007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 15 17 17 16 16 17 12 8 11 11 15 16 12	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.82 (0.68-1.05) 1.06 (0.82-1.99) 0.82 (0.66-1.01) 1.65 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (1.79-1.08) 1.36 (1.79-1.08) 1.36 (1.79-1.08) 1.36 (1.79-1.08) 1.36 (0.43-0.49) 1.22 (1.59-3.26) 0.88 (0.43-0.49) 1.15 (0.89-1.49) 1.26 (1.03-1.54) 0.68 (0.43-0.49) 1.15 (0.89-1.48) 0.68 (0.61-0.74) 0.90 (0.83-0.97) 2.11 (1.81-2.44) 0.76 (0.71-0.81) 0.66 (0.48-0.90) 0.93 (0.71-1.21) 0.664 (0.59-0.71) 1.63	4,05 (2,945,59) (2,945,59) (3,10) (2,57-3,74) (2,57-3,74) (2,57-3,74) (3,57-3,57-3,74) (3,57-3,57-3,57-3,57-3,57-3,57-3,57-3,57-	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.56-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) - 0.97 (0.90-1.05) 1 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 0.98 (0.82-1.16) 1.71 (1.29-2.27) 1.54 (1.41-1.68) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26)
Maraviroc Administration concomitante a Bocoprevir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Administration concomitante a Atternastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine Carbamazépine Époxycarbamazé-pine Clarithromycine Dextrométhorphane Dextrométhorphane Dextrométhorphane Dilyoxine Éthinylestradiol (EE) Noréthindrone (NE) Kétoconazole (R)-Méthadone Oméprazole 5-hydroxy-oméprazole Paroxétine Pravastatine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'auter médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 1 foisjour quand elle est administrée seule d'auter médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée avec le darnavir fronavir dose unique de 80 mg Artéméther/ luméfantrine 80/480 mg (6 doses à 0, 3, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j 30 mg 0,4 mg Ortho-Novum 1/35 (35 mcg EE/1 mg NE) 200 mg 2 t/j 55-150 mg/j dose unique de 40 mg 150 mg 1 j/2 lorsqu'elle est	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/g d'etravirine 8 NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 15 17 17 16 17 16 17 12 8 11 11 15 16 12 16 14	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.57-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.82 (0.88-1.05) 1.06 (0.82-1.99) 0.82 (0.61-1.11) 0.62 (0.86-1.01) 1.65 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.8) 1.36 (1.34-1.83) 0.92 (1.34-1.83) 0.92 (1.34-1.83) 0.92 (1.34-1.83) 0.92 (1.34-1.83) 0.92 (1.34-1.83) 0.92 (1.36-1.74) 1.43 (1.34-1.53) 0.46 (0.43-0.49) 1.26 (1.99-1.98) 1.15 (0.89-1.48) 0.88 (0.61-0.74) 0.90 (0.83-0.97) 2.11 (1.81-2.44) 0.76 (0.71-0.81) 0.66 (0.48-0.90) 0.93 (0.71-1.21) 0.66 (0.48-0.90) 0.93 (0.71-1.21) 0.66 (0.48-0.90) 0.93 (0.71-1.21) 0.66 (0.48-0.90) 0.93 (0.71-1.21) 0.66 (0.48-0.90) 0.95 (0.79-0.71) 1.63 (0.69-0.71) 1.63 (0.69-0.71) 1.63	4,05 (2,945,52) (2,945,53) (3,10 (2,573,74) (2,573,74) (2,573,74) (3,576,77) (0,576,037) (0,576,037) (0,576,037) (0,576,037) (0,576,037) (0,576,037) (0,576,037) (0,576,037) (0,576,037) (0,576,037) (0,576,037) (1,576,037) (8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.56-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.91 (0.90-1.05) 1 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 1.92 (3.90-1.16) 1.71 (1.29-2.27) 1.54 (1.41-1.68) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26)
Maraviroc Administration concomitante a Bookprévir Télaprévir Télaprévir Athinistration concomitante a Athorvastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine/ Carbamazépine Époxycarbamazé-pine Clarithromycine Dextrométhorphane Dextrorphane Dipoxine Éthinylestradiol (EE) Noréthindrone (NE) Kétoconazole (R)-Méthadone Oméprazole S-hydroxy-oméprazole Paroxétine Pravastatine Rifabutine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 800 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'auter médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 1 10/j, lorsqu'elle est administrée seule 10 mg 1 10/j, lorsqu'elle est administrée avec le darunavir fronavir 10 dose unique de 80 mg Artéméther/ lumétantrine 80/480 mg (6 doses à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j 30 mg 0/4 mg Ortho-Novum 1/35 (35 mcg EE/1 mg NE) 200 mg 2 t/j 55-150 mg/j dose unique de 40 mg 150 mg 1 y/2 li orsqu'elle est administrée avec Darunavir comprimés/ritonavir soune me file sur les s	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/g d'etravirine 8 NS3-4A du VHC 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j 2 x/j600/100 mg 2 x/j 600/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 15 17 16 16 17 12 8 11 11 15 16 12 16 14 11		2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.82 (0.68-1.05) 0.82 (0.68-1.11) 0.82 (0.66-1.11) 1.65 (0.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (0.48-0.90) 0.87 (0.77-0.98) 1.15 (0.88-0.97) 1.11 (1.81-2.44) 0.68 (0.61-0.74) 0.76 (0.71-0.81) 0.66 (0.93-0.97) 0.93 (0.71-0.81) 0.66 (0.93-0.97) 0.93 (0.77-0.98) 0.93 (0.77-0.99) 0.93 (0.71-0.81) 0.66 (0.93-0.97) 0.93 (0.71-0.81) 0.66 (0.95-0.77) 1.63 (0.95-0.77) 1.63 (0.95-0.77) 1.63 (0.95-0.77) 1.63 (0.95-0.77) 1.63 (0.95-0.77) 1.63 (0.95-0.97) 1.77 (0.95-0.97) 1.63 (0.95-0.97) 1.63 (0.95-0.98)	4,05 (2,945,59) 3,10 (2,574,74) 4,05 (2,945,59) 4,05 (0,650,65	8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.56-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.097 (0.90-1.05) 1 (0.82-1.22) 2.26 (1.92-2.67) 0.98 (0.82-1.16) 1.71 (1.29-2.27) 1.54 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26)
Maraviroc Administration concomitante a Bocéprévir Télaprévir Administration concomitante a Administration concomitante a Attornastatine Artéméther Dihydroartémisini-ne Artéméther Dihydroartémisini-ne Lumétantrine Buprénorphine/ naloxone Norbuprénorphine/ Carbamazépine Époxycarbamazé-pine Clarithromycine Dextrorphane Dextrorphane Dipoxine Éthinylestradiol (EE) Noréthindrone (NE) Kétoconazole (R)-Méthadone Oméprazole Paroxétine Pravastatine Rifabutine 25-O-désacétylrifabutine	150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 150 mg 2 x/j 300 mg 3 x/j 750 mg toutes les 8 h avec d'auter médicaments 40 mg 1 x/j, lorsqu'elle est administrés suile est administrés suile ong 1 foisjour quand elle est administrés ex el e darunavir / tonavir dose unique de 80 mg Artéméther/ lumétantrine 80/480 mg (6 doses à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 h) 8/2 mg à 16/4 mg 1 x/j 200 mg 2 x/j 30 mg Ortho-Novum 1/35 (35 mcg EE/1 mg NE) 200 mg 2 t/j 55-150 mg/j dose unique de 40 mg 150 mg 1 /z ³ lorsqu'elle est administrée avec Darunavir comprimés/ritonavir comprimés/ritona	600/100 mg 2 x/j avec 200 mg 2 x/g d'etravirine 8007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j 6007/100 mg 2 x/j	10 12 ^A 11 ^{II} 15 15 15 15 15 17 17 16 16 17 12 8 11 11 15 16 12 16 14 11 11	† † † † † † † † † † † † † † † † † † †	2.29 (1.46-3.59) 1.77 (1.20-2.60) 0.75 (0.67-0.85) 0.64 (0.61-0.67) 0.56 (0.48-0.67) 0.85 (0.68-1.05) 1.06 (0.82-1.39) 0.82 (0.61-1.11) 0.82 (0.66-1.01) 1.65 (1.49-1.83) 0.92 (0.79-1.08) 1.36 (1.34-1.53) 1.26 (1.79-1.08) 1.36 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.15 (1.99-1.79) 1.16 (1.99-0.71) 1.17 (1.99-0.71) 1.18 (1.99-0.71) 1.19 (1.99-0.71) 1.	4,05 (2,94-5,39) (2,94-5,37) (2,94-5,39) (0,56-0,27) (0,56-0,05) (8 (6.35-10.1) 5.27 (4.51-6.15) 0.65 (0.56-0.76) 0.68 (0.63-0.74) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.81 (1.37-2.40) 1.82 (1.39-2.42) 2.26 (1.39-2.67) 0.98 § (0.82-1.16) 1.71 (1.29-2.27) 1.54 (1.41-1.88) 0.48 (0.45-0.51) 2.74 (2.30-3.26) 0.38 (0.27-0.54) 0.70 (0.51-0.97) 9.68 (6.44-14.55) 0.85 (0.77-0.94) 0.63 (0.55-0.73) 1.64 (1.48-1.81) 2.7.1 (2233.2) 0.51

Culture Callulaire : des isolats de VIH-1 ayant une sensibilité réduite au danuavir ont été sélectionnés en culture cellulaire et obtenus à partir de patients traités par d'arunavir/innavir. Les virus résistants au darunavir durés des cultures cellulaires à partir du VIH-1 de type sauvage présentairent une sensibilité réduite de 21 à 8 filos que adramavir et avanet tries des conscissos. Partir, KSSO, H690, K70E, T74S, V71 ou 1857 au miveau de la protaise. La sélection en culture cellulaire de VIH-1 résistants au darunavir provenant de neut souches de VIH-1 porteuses de plusieurs mutations associées à la résistance au NP à et à l'aring mide de l'emergence polobais de 22 mutations dans le gême de la protaise, codant pour les substitutions de aimel 1.0F, V11, 137, 1147, G165, L231, V321, L335, S737, M461, L47V, L50V, F33L, L63P, A71V, e13P, 474 bien l'es plus courantes. Ces virus résistants au darunavir présentaient au moins hult mutations de la protaise, avec une diministration de 50 à de 11 fois de la sensibilité au darunavir sevaluers intaines de cE50 comprises entre 125 mt de 3 46 in Nt.
Eudes cliniques de Darmavir comprimés/ritonavir cety. Es patients ayant déjà reçu un traitement atrinictivorial aupacavant: chavir chavir can avair comprimés/ritonavir cety. 10 mg deux los par jour dans les dues MICH14-2215 et 31 MICH14-2205 et 16 Ses proupes tercevant l'étavirus les études MICH24-225 et 25-c6, les des bustimons V321 et 15-4. Ou M d'acide aminé apparaissaient le plus fréquemment sous Darmavir comprimés/ritonavir, respectivement chez 4 l'% et 25 % des patients ayant déjà reçu un traitement atributions V321 et 15-4. Ou M acide aminé apparaissaient le plus fréquemment sous Darmavir comprimés/ritonavir, respectivement chez 4 l'% et 25 % des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral auparavant en échez comprimés/ritonavir es sont produites au niveau des acides aminés des positions V11 il 15 V, LSSF, H7V, 150V et L50V et C50V
Dans l'analyse en traitement reçu de l'étude de phase III de 96 semaines TMC114-C214, le pourcentage d'échecs virologiques (quains de suppression), rebonds et interruption avant d'attendrée la suppression) et de l'échec s'échec s'urologiques (par les parties) et de l'échec s'urologiques et partiers et de l'échec l'échec l'échec s'urologiques et partiers et de l'échec d'échec d'ans le groupe d'échec s'urologiques et phénotypes après l'inclusion étalent disponibles, a montré que chez 7 patients et partiers et partiers et de l'échec d'ans le groupe comparateur sous louvaiver à l'inclusion et de l'échec l'échec l'échec l'échec l'échec d'ans le groupe comparateur sous louvaiver l'échec l'éc

Le rapport concerne la buprénorphine; la Cmax et l'ASC24 moyennes pour la naloxone ont été comparables lorsque la buprénorphine/naloxone était administrée avec ou sans Darunavir comprimés/ritonavir

Ω N= 14 pour la Unius.

Noté comme c, ou C₂₄ dans la monographie du dolutégravir aux États-Unis. Une étude cocktail a été réalisée chez 12 volontaires sains afin d'évaluer l'effet des paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre du danna-virritonavir sur l'activité du CYP206 (avec le destromethorphane comme substrat test), du CYP209 (avec la warfarine comme substrat test) et du CYP2019 (avec l'oméprazole comme substrat test), te s'évaluer présentés dans le Tableau 13.

12.4 Microbiologie

Mécanisme d'action

Le d'arunavir est un inhibiteur de protéase du VIH-1. Il inhibe de façon sélective le clivage des polyprotéines codées Gag-Pol du VIH-1 dans les cellules infectées, empêchant ainsi la formation de particules virales matures.

Le darunavir exerce son activité sur les souches de laboratoire et les isolats cliniques du VIH-1 et sur les souches de laboratoire du VIH-2 dans des lignées de lymphocytes T infectées au stade algu, dans les cellules monomulétées du sang circulant humain et les monomyets-imacrophages humains avec des valours médiance de CE₅₀ comprises entre 1,2 et 6,5 mil (0,7 ± 3 ng/mi), Le dannavur présente une activité antiviraire et au supprende d'un facteur médian de 5,4 en présence de séruin humain. Le dannavir ir à pas présente de séruin humain. Le dannavir ir à pas présente de séruin d'antiques notes au securité au securité des des des les médiants de 1,5 mil des vireins de services de la constant de services d

Par comparaison avec la rifabutine à raison de 300 mg 1 fois/jour.

cocinétiques du lopinavir dans cette étude ont été comparés avec les paramètres /ritonavir 400/100 mg 2 fois/jour

† 2 x/j = deux fois par jour ‡ Les paramètres pharmaco

1 3 x/j = trois fois par jour.

N = 11 pour le groupe test. N = 14 pour la Cmax.

The parties of the properties Résistance croisée

The résistance roisée entre IP a été observée. La déminution de la sensibilité au darunavir était de moins de 10 fois en culture cellulaire, contre 80 % des 3.09 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, à l'internative, au reformavir, au rétonavir, au saquinavir et/ou au lipranavir, ce qui montre que les virus résistants à ces IP restent sensibles au darunavir les les virus résistants au darunavir étaite que se solation des volues de l'actives résistants au darunavir étaite que les virus résistants au darunavir étaite que les virus résistants au darunavir et l'active cellulaire. Que pendent, six des neutre résistants au dramavir de l'éclionnés en culture cellulaire. Que pendent, six des neutre résistants au dramavir étaite et derunavir et le furnavir de le tignavaire l'au l'active roise limitée entre de darunavir et le tornavir et le tranavir et le tignavaire l'au l'active roise limitée entre de darunavir et le tornavir et le tranavir et le tignavaire l'au l'active roise limitée et de darunavir et le tignavaire l'active roise de limitée et de darunavir et le tignavaire l'active roise et leurs avoir et leurs avoir

Une résistance croisée entre le darunavir et les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de l'intégrase est peu probable, car les cibles virales sont différentes.

Jes reponses virologiques plus faibles ont été observées chez les patients présentant au moins 5 mutations associées à la resistance aux inhibiteurs de protease (U30N, V321, L33F, M46/L_147AVV, G48V, I50LLV, 54LM, IZ6V, V22AF/L2AT, I64V, M88S, L90M) (voir le Tableau 14).					
Tableau 14: Réponse à Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour en fonction du nombre de mutations primaires associées à la résistance aux IP, définies par l'IAS: analyse en traitement reçu des études TMC114-C213, TMC114-C202 et TMC114-C215					
	Études TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215 < 50 copies/ml a 98 semaines N = 439				
Nombre de mutations IP primaires définies par l'IAS	Global	ENF de novo	ENF réutilisée/pas d'ENF		
Toutes	44% (192/439)	54% (61/112)	40% (131/327)		
0 - 4	50% (162/322)	58% (49/85)	48% (113/237)		
5	22% (16/74)	47% (9/19)	13% (7/55)		
≥6	9% (3/32)	17% (1/6)	8% (2/26)		
Mutations primaires associées à la résistance aux IP, définies par l'IAS (2008): D30N, V321, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54L/M, L76V, V82A/F/U5/T, I84V, N88S, L90M La présence à l'inclusion de deux ou plusieurs des mutations V111, V321, I33F, I47V, IS9V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V ou L89V a été associée à une diminution de la réponse vérologique à Darumair comprimés/intonair. Des l'experiments aux de information de la réponse virologique à Darumair comprimés/intonair. Des l'experiments de novel productinge de position statisfication de la réponse virologique à Darumair comprimés/intonair. Des l'experiments de novel production de l'experiments de novel production de l'experiments de novel production de l'experiments de l'experiments de novel production de l'experiments de novel production de l'experiments de novel production de l'experiments de l'experiment de l'experiments de l'experi					
e phénotype de résistance au darunavir à l'inclusion (déviation de la sensibilité par rapport à la référence) s'est avéré être un facteur prédictif de la réponse virologique. Les sux de réponse évalués en fonction upénotype de résistance au darunavir à l'inclusion sont prinsentes dans les deudes TMC114- 213, TMC114-C202 et TMC114-C215 et ne doivent pas être considérés comme des points de rupture irrefutables de la sensibilité clinique pour Darunavir comprimés/ritonavir. Les données sont communiquées ux cliniciens à l'itre indicatif de la probabilité de succès virologique à partir de la ensibilité au darunavir avant traltement.					
	pies/ml à 96 semaines) à Darunavir comprimés se en traitement reçu des études TMC114-C21:		nction du phénotype de résistance au darunavir (DRV) à l'inclusion		

Mutations primaires associées à la résistance aux IP, définies par l'IAS (2008): 530N, V321, L33F, M46I/L, IFA/N, (649V, ISDL/N, ISAL/M, L76V, V82A/FI/L/ST, 184V, N85S, L30M, a présence à l'icoloire de deux ou plusieurs des mutations V111/3/21.134 (FV, 150V, 154), and 1774 I. TOS/186V, and to 189V at dissociée à une diminution de tréprosprénotique à Darumér comprimiérationavir. Other les patients ne prenant par d'entiviritée de nivo. le pourcentaign de patients atteignant une charge wraie inférieure à 50 copies d'ARN du VIII-1/mil à 96 semaines était de 59 %, 29 % et 12 % forsque le génotype à l'inclusion présentait respectivement 0 à 1, 2 et 2 de ces mutations.							
Le pénotype de résistance au darumané à l'inclusion (déviation de la sensibilité par rapport à la référence) s'est avéré être la texte prédictif de la réponse virologique. Les taux de réponse évolués en fonction du pénotype de récistance au darumané à l'inclusion sont présentés dans le Taleau 15. Ces proques de pénotypes de l'activopes en pénotype de l'activope de la sensibilité de la sensibilité de la sensibilité de l'activo de parties dérectionnées dans les distudes TMC114- C213. TMC114-C202 et TMC114-C215 et ne doivent pas être considérés comme des points de rupture irrétutables de la sensibilité du linguage par l'activo de l'activ							
Tableau 15: Réponse (charge virale < 50 copies/ml à 96 semaines) à Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour en fonction du phénotype de résistance au darunavir (DRV) à l'inclusion et de l'utilisation d'entuvirtide (ENF) : analyse en traitement reçu des études TMC114-C213, TMC114-C202 et TMC114-C215							
	Pourcentage de patients présentant < 50 copies/ml à 96 semaines N = 417						
Phénotype de résistance au	Phénotype de résistance au						
DRV à l'inclusion	Toutes	ENF de novo	ENF réutilisée/pas d'ENF				
Global	175/417 (42%)	61/112 (54%)	131/327 (40%)				
0 - 7 148/270 (55%) 44/65 (68%) 104/205 (51%)							
> 7 - 20	16/53 (30%)	7/17 (41%)	9/36 (25%)				
> 20	11/94 (12%)	6/23 (26%)	5/71 (7%)				

aux cliniciens à titre indicatif de la probabilité de succes virologique à partir de la sensibilité au darunavir avant traitement.						
Tableau 15: Réponse (charge virale < 50 copies/ml à 96 semaines) à Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour en fonction du phénotype de résistance au darunavir (DRV) à l'inclusion et de l'utilisation d'enloviritée (ENF): analyse en traitement reçu des études TMC114-C202 et TMC114-C202 et TMC114-C215						
	Pourcentage de patients présentant < 50 copies/m1 à 96 semaines N = 417					
Phénotype de résistance au						
DRV à l'inclusion	Toutes	ENF de novo	ENF réutilisée/pas d'ENF			
Global	175/417 (42%)	61/112 (54%)	131/327 (40%)			
0 - 7	148/270 (55%)	44/65 (68%)	104/205 (51%)			
> 7 - 20	16/53 (30%)	7/17 (41%)	9/36 (25%)			
> 20	11/94 (12%)	6/23 (26%)	5/71 (7%)			
3 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, troubles de la fécondité Cancérogenèse et mutagenèse Le pouvoir cancérogèné du darruaiva à été vialué après administration par gavage cral à des souris et des rats pendant une période pouvant atteindre 104 semaines. Des doses quolidiennes de 150, 450 et 1 000 mg/kg ont été administrées à des rats. Une augmentation des decé-dépendante de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires a des four les présents des souris et des doses de 50, 150 et 500 mg/kg ont été administrées à des rats. Une augmentation des decé-dépendante de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires a des rats. Une augmentation des malles et des veue sobservés chez les ronogeurs						

Le pouvoir cancérngène du darmavir a été évalué après administration par gavage coral à des souris et des rats pendant une période pouvant atteindre 104 semaines. Des dosses quotidiennes de 150, 450 et 1000 mg/kgn oft été administrates à des sous une quementant ondes valements de l'incidence des admonses et carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les malles et les femelles des deux espèces, ainsi qu'une augmentant on des admonses des ceillules folliculaires chez les rats malles. Les résultats hépatocellulaires observés chez les ronquers sont considérés comme présentant un intéfet limite chez l'homme. L'administration répétée de dramavar à des rats a provoqué un entocion des enzymes morconnales hépatiques et entraîta une differiment des automatiques des la provoqué un entocion des enzymes morconnales hépatiques et entraîta une differiment des automatiques des la provoqué un entocion des enzymes morconnales hépatiques et entraîta une differiment des la provoqué un entocion des enzymes morconnales hépatiques et des la provoqué un des la provoqué un des la provoqué un tentral des la provoqué un des la provoqué des la provoqué un des la provoqué un des la provoqué un d
Le darunavir ne s'est pas avéré mutapène ni génotoxique dans une batterie de tests <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> , dont le test d'Ames de mutation bactérienne inverse, le test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains et le test d micronoqua in vivo chez la souris.
Diminution de la fécondité
Aucun effet sur la fécondité ni sur les premiers stades du développement embryonnaire n'a été observé avec le darunavir chez des rats et le darunavir n'a montré aucun pouvoir tératogène chez les souris ou les rats (en présence ou non de ritonavir) et chez les lapins.
13.2 Toxisité et/ou pharmacologia animale/s)

13.2 TOXICITE ET/OU DIARMACOTOGUE ANIMATE(S)
Chez des ratons, des doses uniques de darunavir (20 mg/kg à 160 mg/kg à des âges compris entre 5 et 11 jours) ou des doses multiples de darunavir (40 mg/kg à 1 000 mg/kg à 18ge de 12 jours) ont entraîné la mort. Cette mortialité a été associée à des convolsions chez certains animaux. Dans cette tranche d'âge, les expositions le plasma, le foie et le cerveau étaleint doss-et d'apé-dépendantes et delaient considérablement
plus élevées que celles observées chez les rats adultes. Ces résultats ont été attribués à l'ontogenèse des enzymes hépatiques du CYP450 impliquées dans le métabolisme du darunavir et à l'immaturité de la barrière
hémato-encéphalique. Aucune mortalité associée au traitement n'a été observée chez les ratons après une dose unique de 1 000 mg/kg de darunavir administrée à l'âge de 26 jours ou après administrations répétées
de 500 mg/kg aux âges compris entre 23 et 50 jours. Les expositions et le profil de toxicité chez les animaux plus vieux (âgés de 23 ou 26 jours) ont été comparables à ceux observés chez les rats adultes. En
raison des incertitudes concernant la vitesse de développement de la barrière hémato-encéphalique et des enzymes hépatiques, ne pas administrer Darunavir comprimés/ritonavir chez les enfants âgés de moins
de 3 ans.
14 ÉTUDES CLINIQUES
14.1 Description des études cliniques menées chez des adultes La preuve de l'éflicacité de Darmanir comprinéé/fronter répose sur les analyses des données à 192 semaines d'une étude de phase III (TMC114-C211) randomisée, contrôlée, en ouvert chez des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant lamais reçu de tratement antrétroviral auprarevant et les données à 96 semaines d'une étude de phase III (TMC114-C214) randomisée, contrôlée, en ouvert chez des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant digé reçu du tratement antrétroviral auprarevant fic noutre, les données à 99 semaines de deux études de plases librandomisées contrôlée, montrét, etc. 2012, diez infectés par le VIH-1 ayant dêpt reçu la tratement antrétroviral auprarevant fic noutre, les données à 90 semaines de deux études de plases librandomisées contrôlées, TMC14-C213 et TMC114-C202, citez infectés par le VIH-1 ayant dêpt reçu la village de la control de l
14.2 Patients adultes n'avant iamais recu de traitement antirétroviral
Etude TMC114-C211

Étude TMC114-C211
L'étude TMC114-C21 test une étude de phase III randomisée, contrôlée, en orvert, comparant Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour au lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour (en une ou deux prisses par jour) o hez des patients adultes infectes par le VIH-1 n'ayant jamais reque te traitement antirétroviral aupparavant. Les deux groupes recevaient un traitement de fond fixe constitué de furmante de fendoriv disoprovial à raison de 300 mg une fois par jour (TDP) et d'emtrictibilité à raison de 300 mg une fois par jour (TDP) et d'emtrictibilité à raison de 300 mg une fois par jour (TDP).
Pour participer à cette étude, les patients infectés par le VIH-1 devaient présenter une charge virale plasmatique supérieure ou égale 5.000 copies d'ARN du VIH-1/ml. La randomisation était stratifiée en fonction de la charge virale lors de la sélection (1.000 000 copies-mul ou > 100 000 copies-mil et du nombre de lymphoryces T COD4 + 3 l'inclusion 5.000 colleules/mm²) ou > 200 colleules
Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les patients du groupe Darunavir comprimés/ritonavir et ceux du groupe lopinavir/ritonavir (voir Tableau 16 compare les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion entre les patients du groupe Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour et ceux du groupe lopinavir/ritonavir 800/200
mg par jour dans l'étude TMC114-C21 Hableau 16 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion des patients dans l'étude TMC114-C211

	N = 343	N = 346
Données démographiques		
Âge médian (années) (plage, années)	34 (18-70)	33 (19-68)
Sexe		
Hommes	70%	70%
Femmes	30%	30%
Origine ethnique		
Caucasiens	40%	45%
Noirs	23%	21%
Hispaniques	23%	22%
Asiatiques	13%	11%
Caractéristiques à l'inclusion		
Charge virale plasmatique moyenne à l'inclusion (log ₁₀ copies/ml)	4.86	4,84
Nombre médian de lymphocytes T CD4+ à l'inclusion (cellules/mm³) (plage, cellules/mm³)	228 (4-750)	218 (2-714)
Pourcentage de patients ayant une charge virale à l'inclusion ≥ 100000 copies/mL	34%	35%
Pourcentage de patients avec un nombre de lymphocytes T CD4+ Cell Count < 200 cells/mm ³	41%	43%
e Tableau 17 présente les résultats des patients sous Darunavi	r comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour de l'étude	TMC114-C211 à 192 semaines.
Tableau 17 : Réponse virologique du traitement randomisé	de l'étude TMC114-C211 à 192 semaines	
	Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg 1 fois/jour + TDF/FTC N = 343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour + TDF/FTC N = 346
Succès virologique (< 50 copies d'ARN du VIH-1/ml)	70%*	61%
Échec virologique†	12%	15%

Pourcentage de patients ayant une charge virale à l'inclusion ≥ 100000 copies/mL	34%	35%
Pourcentage de patients avec un nombre de lymphocytes T CD4+ Cell Count < 200 cells/mm ³	41%	43%
e Tableau 17 présente les résultats des patients sous Darunavi	r comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour de l'étude 1	FMC114-C211 à 192 semaines.
Tableau 17 : Réponse virologique du traitement randomisé	de l'étude TMC114-C211 à 192 semaines	
	Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg 1 fois/jour + TDF/FTC N = 343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour + TDF/FTC N = 346
Succès virologique (< 50 copies d'ARN du VIH-1/ml)	70%*	61%
Échec virologique†	12%	15%
Aucune donnée virologique dans la fenêtre de la Semaine 192 [‡] <u>Raisons</u> Arrêt du traitement suite à un événement indésirable ou au décès [§]	5%	13%
Sortie d'étude pour d'autres raisons	13%	12%
Données manquantes pour la fenêtre [‡] mais patient toujours dans l'étude	< 1%	0%
N = nombre total de patients pour lesquels les données sont d	isponibles.	
* IC > OF 0/ . 1 O 1C 1		

Inclut les patients ayant arrêté le traitement avant la Semaine 192 pour manque ou perte d'efficacité, les patients présentant une charge virale \geq 50 copies d'ARN du VIH-1/ml dans la fenêtre de la Semaine 192 et les patients ayant connu une modification de leur traitement de fond non autorisée par le protocole. Dans l'étude TMC114-C211 à 192 semaines de traitement, l'augmentation médiane du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport à l'inclusion était de 256 cellules/mm³ dans le groupe Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour et de 263 cellules/mm³ dans le groupe lopinavir/ritonavir 800/200 mg par jour. Parmi les patients sous Darunavir comprimés/ritonavir avec une réponse virologique confirmée < 50 copies/ml à 48 semaines, le virus restait indétectable chez 81 % d'entre eux à la Semaine 192, contre 68 % dans le groupe lopinavir/ritonavir. Dans l'analyse réalisée à 192 semaines, la supériorité statistique du

traitement par Darunavir comprimés/ritonavir sur le traitement par le lopinavir/ritonavir a été démontrée dans les populations ITT et PP.

comprimés/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour dans l'étude TMC114-C229. Aucun déséquilibre entre les deux groupes n'a été constaté. Tableau 18 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude TMC114-C229

Étude TMC114-C229 L'étude TMC114-C229 est une étude randomisée en ouvert comparant Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour au Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour chez des patients infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral auparavant et présentant un test de résistance génotypique lors de la sélection ne montrant aucune mutation associée à la résistance au darunavir (soit V111, V321, L33F, I47V, I50V, 154L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V) et une charge virale supérieure à 1 000 copies d'ARN du VIH-1/ml lors de la sélection. Les deux groupes ont reçu un traitement de fond optimisé constitué d'au moins 2 INTI choisis par l'investigateur. Le Tableau 18 compare les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion entre les patients du groupe Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour et les patients du groupe Darunavir

	Étude randomisée TMC114-C229		
	Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg 1 fois/jour + TFO N = 294	Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg 2 fois/jour + TFO N = 296	
Données démographiques			
Âge médian (années) (plage, années)	40 (18-70)	40 (18-77)	
Sexe			
Hommes	61%	67%	
Femmes	39%	33%	
Origine ethnique			
Caucasiens	35%	37%	
Noirs	28%	24%	
Hispaniques	16%	20%	
Asiatiques	16%	14%	
Caractéristiques à l'inclusion			
Charge virale plasmatique moyenne à l'inclusion (log ₁₀ copies d'ARN du VIH-1/ml)	4,19	4,13	
Nombre médian de	219	236	
lymphocytes T CD4+ à l'inclusion (cellules/mm³) (plage, cellules/mm³)	(24-1306)	(44-864)	
Pourcentage de patients ayant une charge virale à l'inclusion ≥ 100000 copies/ml	13%	11%	
Pourcentage de patients dont le nombre de lymphocytes T CD4+ à l'inclusion était < 200 cellules/mm³	43%	39%	
Facteur multiplicatif médian pour le darunavir (plage)*	0,50 (0,1-1,8)	0,50 (0,1-1,9)	
Nombre médian de mutations associées à une résistance [†] :			
Mutations IP	3	4	
Mutations INNTI	2	1	
Mutations INTI	1	1	
Pourcentage de patients sensibles à tous les IP disponibles à l'inclusion	88%	86%	
Pourcentage de patients présentant ce nombre de mutations primaires associées à la résistance aux inhibiteurs de protéase à l'inclusion† :			
0	84%	84%	
1	8%	9%	
2	5%	4%	
≥3	3%	2%	
Nombre médian d'ARV utilisés auparavant [†] :			
INTI	3	3	
INITI	1	1	
IP (à l'exception du ritonavir à faible dose)	1		
* D'anrès la phénotype (Antivirogram®)		1	

ohnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2008. Top HIV Med 2008; 16(5): 138-145.

Uniquement les ARV recensés, à l'exception du ritonavir à faible dose.

Tableau 19 : Résultat virologique du traitement randomisé de l'étude TMC114-C229 à 48 semaines		
	Étude randomisée TMC114-C229	
	Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg 1 fois/jour + TFO N = 294	Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg 2 fois/jour + TFO
Succès virologique Charge virale < 50 copies/ml	69%	69%
Échec virologique*	26%	23%
Aucune donnée virologique dans la fenêtre de la Semaine 48 [†] Raisons		
Arrêt du traitement suite à un événement indésirable ou au décès [‡]	3%	4%
Arrêt du traitement pour d'autres raisons§	2%	3%
Données manquantes pour la fenêtre [†] mais patient toujours dans l'étude	0%	< 1%
N = nombre total de patients pour lesquels les données sont disponi		la > 50 coniae dans la fanâtra da la Samaina AR las natiants avant conn

Le Tableau 19 présente les résultats des patients sous Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour de l'étude TMC114-C229 à 48 semaine

 Patients ayant arrêté le traitement en nison d'un événement indéciable ou suite à leur décès à tout moment entre le Jour 1 et la fenêtre de temps, s'il en a résulté une absence de données virologiques sous traitement durant la fenêtre spécifié.
 Les autres raisons comprenent : retrait du consentement, perdu de vue, et.e., si la charge virale au moment de l'arrêt était < 50 copies/ml. L'augmentation moyenne du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport à l'inclusion était comparable dans les deux groupes de traitement (108 cellules/mm³ et 112 cellules/mm³ respectivement dans le groupe Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour et le groupe Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg deux fois par jour).

Lettuer IMD14-6274 est une étude de phase III randomisée, contrôlée, en ouvert comparant Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour au lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour chez des patients adultes intectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un tratement antirétroviral auparavant, mais n'ayant jamais reçu de lopinavir/ritonavir. Les deux groupes recevaient un tratement de fond optimisé (TFO), comportant au moines 2 antiferoviraux (IKTI avec ou sans INNTI). (1-V), comportant au mons 2 amereroviraux (InII avec ou sans INIIT).

Pour participer à cette étude, les patients infectés par le VIH-1 devaient présenter une charge virale supérieure à 1 000 copies d'ARN du VIH-1/mil et être sous traitement antirétroviral hautement efficace (TARHÉ) dépuis au moins 12 semaines. La réponse virologique était définie par une charge virale confirmée inférieure à 400 copies d'ARN du VIH-1/mil. Les analyses ont inclus 585 patients de l'étude TMC 114-1214 ayant terminé les 85 semaines de traitement ou ayant arrête prématurément. Les données démangraphiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre le groupe Darunavir comprimés/ritonavir et le groupe lopinavir/ritonavir (voir le Tableau 20). Le Tableau 20 compare les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion entre les patients du groupe Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour et ceux du groupe lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour et ceux du groupe lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour et ceux du groupe lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour et ceux du groupe lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour et ceux du groupe lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour et ceux du groupe lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour et ceux du groupe lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour et ceux du groupe lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour et ceux du groupe lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour et ceux du groupe lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour dans l'étude film foit 400/100 mg deux fois par jour dans l'étude film foit 400/100 mg deux fois par jour dans l'étude film foit 400/100 mg deux fois par jour dans l'étude film foit 400/100 mg deux fois par jour dans l'étude film foit 400/100 mg deux fois par jour dans l'étude film foit 400/100 mg deux fois par jour dans l'étude film foit 400/100 mg deux fois par jour dans l'étude film foit 400/100 mg deux fois par jour dans l'étude film Tableau 20 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude TMC114-C214

	600/100 mg 2 fois/jour + TFO N = 298	400/100 mg 2 fois/jour + TFO N = 297
Données démographiques		
ge médian (années) plage, années)	40 (18-68)	41 (22-76)
Sexe		
Hommes	77%	81%
emmes	23%	19%
Origine ethnique		
Caucasiens	54%	57%
loirs	18%	17%
lispaniques	15%	15%
Asiatiques	9%	9%
Caractéristiques à l'inclusion		
Charge virale plasmatique moyenne à l'inclusion (log ₁₀ copies d'ARN du VIH-1/ml)	4,33	4,28
Nombre médian de lymphocytes T CD4+ à l'inclusion (cellules/mm³) plage, cellules/mm³)	235 (3-831)	230 (2-1096)
Pourcentage de patients ayant une charge virale à l'inclusion ≥ 100 000 copies/ml	19%	17%
Pourcentage de patients dont le nombre de lymphocytes T CD4+ l l'inclusion était < 200 cellules/mm ³	40%	40%
acteur multiplicatif médian our le darunavir (plage)	0,60 (0,10-37,40)	0,60 (0,1-43,8)
acteur multiplicatif médian pour le opinavir (plage)	0,70 (0,40-74,40)	0,80 (0,30-74,50)
Jombre médian de mutations associées à une ésistance: - ésistance: - é	4 1 2	4 1 2
Pourcentage de patients présentant un nombre de nutations primaires à l'inclusion associées à une déstance aux imbitteurs de protéase*;	78% 8% 13%	80% 9% 11%
Nombre médian d'ARV utilisés auparavant ¹ : INTI INNIT IP (à l'exception du ritonavir à faible dose)	4 1 1	4 1 1
Pourcentage de patients résistant ¹ à tous les IP disponibles ⁸ à l'inclusion, à l'exception du darunavir	2%	%
* Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutati	ons in HIV-1: Fall 2006. Top HIV Med 2006; 14(3): 125–130.	

§ IP disponibles dans le commerce au moment de l'inclusion dans l'étude.

Tableau 21 : Résultat virologique du traitement randomisé de l'étude TMC114-C214 à 96 semaines		
	Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg 2 fois/jour + TFO N = 298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 fois/jour + TFO N = 297
Succès virologique (< 50 copies d'ARN du VIH-1/ml)	58%	52%
Échec virologique*	26%	33%
Aucune donnée virologique dans la fenêtre de la Semaine 96 [†]		
Raisons		
Sortie d'étude suite à un événement indésirable ou au décès‡	7%	8%
Sortie d'étude pour d'autres raisons §	8%	7%
Données manquantes pour la fenêtre‡ mais patient toujours dans l'étude	1%	< 1%
N = nombre total de patients pour lesquels les données sont disponibles. • Inclut les patients ayant arrêté le tratement avant la Semaine 96 pour manque ou perte d'efficacité, les patients présentant une charge virale ≥50 copies d'ARN du VIH-1/ml à la fenêtre de la Semaine 96 et les patients dont le TPG à éte modifié de taçon noudrisée par le protocole. Fenêtre s'étendant sur les Semaines 90 à 102. Inclut les patients ayant arrêté le tratement en autoinée par le protocole. Inclut les patients ayant arrêté le tratement en aison d'un événement indésirable ou suite à leur décès à tout moment entre le Jour 1 et la fenêtre de temps, s'il en a résulté une absence de données virologiques sous traitement durant la fenêtre spécifiée. Les autres raisons comprennent : retait du consentement, perdu de vue, etc., si la charge virale au moment de l'arrêt était « 50 copies/ml.		

sion était de 81 cellules/mm³ dans le groupe Darunavir compri Dans l'étude TMC114-C214, à 96 semaines de traitement, l'augmentation médiane du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport à 600/100 mg deux fois par jour et de 93 cellules/mm³ dans le groupe lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour. Etudes TMC114-C213 et TMC114-C202

Les diudes TMC114-C213 et TMC14-C202 sont des études de phase lib randomisées et contrôlées, menées chez des adultes présentant un grand niveau de résistance aux IP et comprenant 2 parties : une première partie de recherche de dose, partiellement en insu et une seconde partie à long terme, dans laquelle tous les patients randomisés dans le groupe Darunavir comprimés/ritonavir ont reçu la dose recommandée de 600/100 mg deux tois par jour. 600/100 mg deux fois par jour.

Les patients infectées par le VIH-1 digibles dans ces études présentaient des charges virales supérieures à 1 000 copies d'ARM du VIH-1/mi, avaient reçu un traitement antérieur par un ou plusieurs IP, INMTI et INTT, étailent porteurs d'au moins une mutation primaire de résistance aux IP (DSDM, Médil, G48V, ISDI, V82A/F/ST, I84V, 190M) fors de la sélection et étaient sous traitement stahle à base d'IP depuis au moins 8 semaines lors de la sélection et de l'autient au était en fonction du nombre de mutations de résistance aux IP (La charge virale lors de la sélection et de l'autient de l'entivirtiée.

Le taux de réponse virologique a été évolué chez les patients recevant Durusavic comprinés/ritonair plus le traitement de fond primisé (TFD) comparatiement à colui observé dans le groupe témoin recevant un attainement à lace d'un ou pulsaires (P chota) par l'investigateur plus le TFD, Avont la randomitation, le uu les P (et 1 FTD étaigh choisés) et l'investigateur plus le TFD.

1 l'activitée des traitements ARV antérieurs. Le TFD comportait au moins 2 INTI avec ou sans entiveride. Le ou les IP choisés (3 dans le groupe témoin déant : lopinair (64 %), saquinavir (77%) 9 de % se patients du groupe témoin ont reque un traitement an l'entivaire de l'activitée.

25 %) et alt activitée, qui dans 35 % des cas, était administré pour la première fois. La réponse virologique était définie par une diminution de la charge virale d'au moins 1 log₁₀ par rapport à sa valeur à l'inclusion. Dans l'analyse groupée des études TMC114-C213 et TMC114-C202, les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre le groupe Darunavir comprimés/ritonavir et le groupe comparateur recevant un IP (voir Tableau 22). Le Tableau 22 compare les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion entre les patients du groupe Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg

omparateur recevant un IP (voir Tableau 22). Le Tableau 22 compare les eux fois par jour et les patients du groupe comparateur IP dans l'analyse	s données demographiques et les caracteristiques à l'incli groupée des études TMC114-C213 et TMC114-C202.	usion entre les patients du groupe Darunavir comprimes/ritonavir 600/100 m	
Tableau 22 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusio			
	Études randomisées TMC114-C213 et TMC114-C202		
	Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg 2 tois/jour + TFO N = 131	Un ou plusieurs IP comparateur(s) + TFO N = 124	
Données démographiques			
Âge médian (années) (plage, années)	43 (27-73)	44 (25-65)	
Sexe			
Hommes	89%	88%	
Femmes	11%	12%	
Origine ethnique			
Caucasiens	81%	73%	
Noirs	10%	15%	
Hispaniques	7%	8%	
Caractéristiques à l'inclusion			
Charge virale plasmatique moyenne à l'inclusion (log ₁₀ copies d'ARN du VIH-1/mI)	4,61	4,49	
Nombre médian de lymphocytes T CD4+ à l'inclusion (cellules/mm³) (plage, cellules/mm³)	153 (3-776)	163 (3-1274)	
Pourcentage de patients présentant une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/ml	24%	29%	
Pourcentage de patients dont le nombre de lymphocytes T CD4+ à l'inclusion était < 200 cellules/mm ³	67%	58%	
Facteur multiplicatif médian pour le darunavir	4,3	3,3	
Nombre médian de mutations associées à une résistance*:			
Mutations IP	12	12	
Mutations INNTI	1	1	
Mutations INTI	5	5	
Pourcentage de patients présentant un nombre de mutations primaires à l'inclusion associées à une résistance aux inhibiteurs de protéase*: ≤1 2 ≥3	8% 22% 70%	9% 21% 70%	
Nombre médian d'ARV utilisés auparavant [†] :			
INTI	6	6	
INNTI	1	1	
IP (à l'exception du ritonavir à faible dose)	5	5	
Pourcentage de patients résistant [†] à tous les IP disponibles [‡]	,	*	
à l'inclusion, à l'exception du tipranavir et du darunavir.	63%	61%	
Pourcentage de patients avec utilisation antérieure d'enfuvirtide	20%	17%	

IP (a l'exception du ritonavir a faible dose)	5	5
Pourcentage de patients résistant [†] à tous les IP disponibles [‡]		
à l'inclusion, à l'exception du tipranavir et du darunavir.	63%	61%
Pourcentage de patients avec utilisation antérieure d'enfuvirtide	20%	17%
* Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistar	nce mutations in HIV-1: Fall 2006. Top HIV Med 2006; 14(3): 1	25-130.
† D'après le phénotype (Antivirogram®)		
‡ IP disponibles dans le commerce au moment de l'inclusion dans l'étud	de.	
e Tableau 23 présente les résultats des patients sous Darunavir comprim	és/ritonavir à la dose recommandée de 600/100 mg deux fois	/jour des études groupées TMC114-C213 et TMC114-C202 à 96 s
Tableau 23 : Résultats du traitement randomisé jusqu'à la Semaine 9	6 des études TMC114-C213 et TMC114-C202 (analyse group	
	ТМС	Etudes randomisées 1114-C213 et TMC114-C202
	Darunavir comprimés/ritonavir 600/100 mg 2 tois/jour + TFO N = 131	Un ou plusieurs IP comparateur(s) + TFO N = 124
Répondeurs virologiques confirmés avec une charge virale au moins 1 log ₁₀ au-dessous de sa valeur à l'inclusion jusqu'à la Semaine 96 (< 50 copies/ml à 96 semaines)	57% (39%)	10% (9%)
Échecs virologiques	29%	80%
Absence de réponse initiale*	8%	53%
Rebond [†]	17%	19%

Patients présentant une réponse initiale (diminution confirmée de 1 log₁₀ de la charge virale), mais sans diminution confirmée de 1 log₁₀ de la charge virale à 96 semaines Patients n'ayant jamais atteint une diminution confirmée de 1 log₁₀ de la charge virale avant la Semaine 96. Dans les études groupées TMC114-C213 et TMC114-C220 jusqu'à 48 semaines de traitement, le pourcentage de patients présentant une charge virale inférieure à 400 copies d'ARN du VIII-1/mi dans le groupe recevant Darunavir comprimient/onavir 600/100 mg deux fois par jour comparé au groupe du comparateur IP était respectivement de 55 % et de 14, 5%. En outre, les variations moyennes de la charge virale par rapport à l'inclusion étaitent de -1,95 logs, copies d'ARN du VIII-1/mi dans le groupe recevant Darunavir compriméer/fontavir 600/100. Se par que 100 se l'active de 0-37 foigl'10 copies d'ARN du VIII-1/mi dans le groupe recevant Darunavir compriméer/fontavir 600/100 mg deux fois par jour (130 schilles/mim²) que fait se groupe recevant Darunavir compriméer/fontavir 600/100 mg deux fois par jour (130 schilles/mim²) que fait les groupes de comparateur IP (17 cellules/mim²). 14.4 Population pédiatrique
Le profil pharmacocinétique, la sécurité et l'activité antivirale de Darunavir comprimés/ritonavir ont été évalués dans 3 études multicentriques, randomisées, en ouvert.

14.4 Population petita-irrupe
Le profil pharmaconietique, la sécurité et l'activité antivirale de Darunavir compriméririonavir ont été évalués dans 3 études multicentriques, randomisées, en ouvert.

<u>Ender TMC114-C212</u>

Des enfants ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 20 kg ont été stratifiés en fonction de leur poids ((≥20 kg et < 30 kg, (≥30 kg et < 40 kg, (≥40 kg) et ont reçu Darunavir comprimés associé à du tritonavir en gélules ou en solution bivueble plus un traitement de fond comportant aux moins deux agents antirétroviraux non inhibitaurs de protèase. Quatre-vings traitement de fond comportant aux moins deux agents antirétroviraux non inhibitaurs de protèase. Quatre-vings traitement de franchomisés et ont reçu au moins une dosse de Darunavir comprimés l'Ansorti, es enfants risquair d'arrête le traitement antirétroviraux non inhibitaurs de protèase. Quatre-vings traitement de fond comportant aux moins deux agents antirétroviraux non inhibitaurs de protèase. Quatre-vings traitement de la contraite de l'activité IP:
Solvante-dix-sept enfants (96 %) ont terminé la période de 24 semaines. Parmi les patients ayant arrêté leur traitement, un a arrêté en raison d'un événement indésirable. Deux autres patients ont arrêté le traitement pour d'autres raisons. l'un pour un problème d'observance et l'autre en raison d'un déménagement.

Le pourcentage d'enfants présentant une charge virale inférieure à 400 copies d'ARM du VIH-1/ml et inférieure à 50 copies d'ARM du VIH-1/ml était respectivement de 64 % et de 50 %. L'augmentation moyenne du nombre de 4 mynolocyfe T CD4+ par paport à l'inclusion était de 117 ceillules/mm².

Étude TMC114-C228

Des enlants ayant digit regu un traitement antirétroviral, âgés de 3 ans à moins de 6 ans et pesant au moins 10 kg mais moins de 20 kg ont reçu Darunavir suspension buvable associé à du ritonavir solution buvable plus un traitement de fond comportant aux moins deux agents antirétroviraux actifs non inhibiteurs de protèsse. Vinig-et-un patients ont reçu au moins une dose de Darunavir comprimés/irtonavir. Ces 21 patients avaient un âge médian de 4 Aan (sé a san à moins de 6 ans, 44, 6% étaient des agrons, 5.7% étaient inoins, 29% étaient des autre origine ethique, Le charge virale plasmatique mysenne à l'inclusion était de 4,34 log, copies d'ARN du VIH-1/mi. le nombre médian de lymphocytes 1 CD4+ à l'inclusion était de 927 x 10° celluleurs (plage; 209 à 2.429 x 10° celluleurs) et de l'entre de 100 cM0 compresse de 100 cM0 compresse 100 x 100 Ender MM.14-C230

Des endants nyant jamais regu de traitement antirétroviral, âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg ont reçu la dose adulte recommandée de Darunavir comprimés/ritonavir 800/100 mg une fois par jour plus un traitement de fond comportant aux moins deux agents antirétroviraux non inhibiteurs de protéase.

L'âge moyen des 12 centants andouisée sétait de 14,4 ans de 12.6 ans à 17.3 ans), 33.3 % de ces enfants étaitent des parçons, 58.3 % étaient caucasiens et 41,7 % étaient noins. La charge virale plasmatique myorene à l'inclusion était de 4,72 (19010 copies/mi et le nombre médian de lymphorytes T CD4+ à l'inclusion était de 282 cellules/mm² (plage : 204 à 515 cellules/mm²). Globalement, 41,7 % des enfants présentaient une charge virale plasmatique à l'inclusion = 100 000 copies de 8/M dt VIH¹-VIII. Le pourcentage de patients présentant une charge virale inférieure à 50 copies/ml et inférieure à 400 copies/ml était respectivement de 83,3 % et 91,7 %. L'augmentation moyenne du nombre de lymphocytes T 204 à partir de l'inclusion était de 221 x 10° cellules). Darunavir 400 mg comprimés se présente sous la forme de comprimés pelliculés orange, ovales, biconvexes, à bord biseauté, portant la lettre < H >> gravée sur une face et le nombre << 189 >> gravé sur l'autre. Il est conditions de comme suit : Flacons de 60 comprimés (NDC 68554-3067-0). Danuarier 600 mg comprimés se présente sous la forme de comprimés pelliculés orange, ovales, biconvexes, portant la lettre << J >> gravée sur une face et le chiffre << 7 >> gravé sur l'autre. Il est conditionné comme suit :

Flacons de 60 comprimés (NDC 68554-3068-0). Conservation: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, Conserver le récipient bien fermé, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

17. INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSEIL DES PATIENTS

1007 LE PORTE DESTINATE A Ivoir la notice patient approvive par la TDA (Notice et instructions d'utilisation)]

L'étiquette du flacon comporte un message destiné aux profiessionnels de santé : ALERTE : Vériflez les médicaments qui NE doivent PAS être pris avec Darunavir comprimés. Une notice de Darunavir comprimés est disponible et destinée à l'information des patients.

Informations concennant le traitement par Darunavir comprimés

Darunavir comprimés ne quiérir pas l'infection par le VIH-1 et les patients peuvent continuer à présenter des maladies associées à l'infection par le VIH, telles que les infections opportunistes. Les patients doivent voir un médicant requillemente productait le traitement par darunavir comprimés. es patients doivent être informés d'éviter toute action susceptible de propager l'infection par le VIH-1 à d'autres personnes. Ne pas partager les aiguilles et autres instruments utilisés pour l'injection.

No parameter les objets premientes usceptibles d'être soulliés de sang ou d'autres liquides organiques, tels que les brosses à dents ou les lames de rasoir.

N'avoir accune relation sexuelle de quelque nature que ce soit sans protection. Avoir des relations sexuelles toujours protégées par l'utilisation d'un préservait en latex ou en polyuréthane pour diminur le risque de contact sexuel avec le germe, les sécrétions vaginales ou les sang.

Ne pas allaiter. On ne sait pas si le darunavir peut être transmis au nourrisson par le lait maternel et si cela lui serait nuisible. Par ailleurs, les mères porteuses du VIH-1 ne doivent pas allaiter, car le VIH-1 peut être transmis au nourrisson par le lait maternel. Instructions d'utilisation Instructions d'utilisation

Les patients doivent être informés de prendre Darunavir comprimés et le ritonavir (NOPVIR®) tous les jours au cours d'un repas, en respectant la prescription. Les patients doivent être informés d'avoier les comprimés entières avec une boisson telle que l'eau ou le lait. Darunavir comprimés orit toujours être utilisé avec le ritonavir (NOPVIR®) en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Les patients ne doivent pas modifier leur dose de Darunavir comprimés en id entinavir (NOPVIR®), interrempre le ritonavir (NOPVIR®) ou interrempre le traitement par Darunavir comprimés sur sons consulter leur médecin.

Patients prenant Darunavir comprimés une fois par jour

Su un patient ouble une dose de Darunavir comprimés ou de ritonavir (NOPVIR®) et qu'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis la dernière prise, il convient de conseiller à ce patient d'attendre et de prendre la dose suivante de barunavir comprimés et de ritonavir (NOPVIR®) a l'horaite normal prévu. Si un patient oublie une dose de Darunavir comprimés ou de ritonavir (NOPVIR®) à l'horaite normal prévu. Si un patient oublie une dose de Darunavir comprimés ou de ritonavir (NOPVIR®) à l'horaite normal prévu. Si un patient oublie une dose de Darunavir comprimés ou de ritonavir (NOPVIR®) à l'horaite normal prévu. Ne pas prendre de dose double noins de 12 ritonavir (NOPVIR®) à l'horaite normal prévu. Ne pas prendre de dose double pour compenser une dose de Darunavir comprimés ou de ritonavir (NOPVIR®) qu'il n'aurait pas été prise. Informer le patient qu'il ne dot pas prendre de dose de Darunavir comprimés deux fois par jour ratemis premit Lammaric comprimes oaux in spar pour Su primer Su na patient obligate une dose de Darmaric comprimés ou de ritonavig (NORVIR®) et qu'il s'est écoulé plus de 6 heures depuis la dernière prise, il convient de conseiller à ce patient d'attendre et de prendre la dose suivante de Darmaric comprimés ou de ritonavir (NORVIR®) et qu'il s'est écoulé plus de services dépuis la dernière prise, il convient de conseiller à ce patient de prendre immédiatement Darmaric comprimés du conseiller à ce patient de prendre immédiatement Darmaric comprimés aux (NORVIR®) et qu'il s'est écoulé de Darmaric comprimés (MORVIR®) et qu'il s'est écoulé de Darmaric comprimés (MORVIR®) et qu'il s'est écoulé de Darmaric comprimés (MORVIR®) et partie de des se de Darmaric comprimés (MORVIR®) qui route de partie de des des de Darmaric comprimés (MORVIR®) puis forte ou plus forte ou plus faible que celle qu'il si a été préscrite. Hépatiouxicité
Les patients doivent être informés que des cas d'hépatite médicamenteuse (par exemple, hépatite aigué, hépatite cytolytique) ont été rapportés avec Darunavir comprimés co-administré avec 100 mg de ritonavir.
Surveiller la fonction hépatitique avant et perfaisn le traitement, en particulier chez les patients présentait une hépatite chronique ou une cirribos sous-jeachet ou chez les patients présentait et extensives avec les des les patients présentait et les des éveles avant les traitement. Des cas de légions hépatiques, partiois fatales, ormanisses des signes et symptomes des problèmes hépatiques. Coar-ce pouvoir nature un consistent au des les patients divent et les les patients des signes et les problèmes hépatiques. Coar-ce pouvoir nature utouriers de signes et au des patients des les patients des particules des problèmes hépatiques. Coar-ce pouvoir nature utouriers de la patient de la bouchet de quadrants nature utouriers de la faction de la patient de la bouchet de quadrants que de la patient de la bouchet de quadrants de la bouchet de la bouchet de quadrants de la bouchet de la bouchet de quadrants de la bouchet de quadrants de la bouchet de

Darunavir comprimés/ritonavir peut interapir avec de nombreux médicaments : par conséquent, les patients doivent être informés qu'ils doivent indiquer à leur professionnel de santé s'ils utilisent tout autr médicament, sur ordonnance ou en vente libre ou des médicaments à base de plantes, en particulier le millepertuis. Les patientes prenant un contraceptif à base d'estrogènes doivent être informées qu'elles doivent utiliser d'autres moyens de contraception pendant le traitement par Darunavir comprimés/ritoravir car les taux hommonaux peuvent être diminués.

Fabriqué par:

HETERO™
HETERO™
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, 1.0.A., Jeedimetla,
Hyderabad, Telangana state, INDIA. NORVIR® est une marque déposée de son propriétaire. Les autres marques citées sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et non des marques déposées de Heter

Line catte notice sount de commencer à prendre Danumair comprimés et à chaque renouvellement d'ordonnance. Elle pourrait contenir des informations nouvelles. Ces informations ne remplacent pas la consultation de votre professionnel de samé au sujet de votre affection ou de votre traitement.

Lisce également la notice de NORVIPI® (chonavir).

**Outless sont les informations les plus importantes à connaître à propos de Danumair comprimés?

**Danumair comprimés peut interragir avec d'autres médicaments et provaquer des effets indésirables graves. Il est important de savoir quels sont les médicaments qui ne doivent pas être pris avec Danumair comprimés peut interragir avec d'autres médicaments et provaquer des effets indésirables graves. Il est important de savoir quels sont les médicaments qui ne doivent pas être pris avec Danumair comprimés. Pour deplatement la troitique. « Qui ne doit pas prendre Danumair comprimés pas susceptibles de mettre Danumair comprimés peut être à l'origine de problèmes de fois susceptibles de mettre Danumair comprimés peut être à l'origine de problèmes de fois susceptibles de mettre de l'origine de problème de santé doit faire pratiquer des analyses de samp partie produstre la raidement associé à liberurair comprimés. Si vous présentez une héposité B ou C. Chronique, votre professionnel de santé si vous présentez une héposité B ou C. Chronique, votre professionnel de santé si vous présentez une héposité B ou C. Chronique, votre professionnel de santé si vous présentez une héposité B ou C. Chronique, votre professionnel de santé si vous présentez une signes et symptômes ci-dessous de problème de foie :

| Informez votre professionnel de santé si vous présentez l'un des signes et symptômes ci-dessous de problème de foie :
| Loriens foncése Couleur du the),
| Coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux,
| Coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux,
| Coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux,
| Coloration place des selles,
| Audit de la réglement de la réglement de la rég douleur ou sensibilité au toucher de la région située sous les côtes, du côté droit,
 petre de l'appêtit.

Barunavir comprimés peut provaquer des réactions ou éruptions cutanées graves ou mettant la vie en danger. Parfois, ces réactions et éruptions cutanées peuvent devenir graves et nécessiter en milieu hospitalier. Vous devez appeter immédiatement votre professionnel de santé en cas de survenue d'une éruption cutanée. Cependant, arrêtaz de prendre votre traitement associant Darunavi et le trinoavir et appetez immédiatement votre professionnel de santé en cas de l'aspect de la peus associées aux syntes c'dessous :

de l'aspect de la peus associées aux syntes c'dessous :

 ouveurs musiculaires ou all'acculaires,
 ampoules ou lésions de la peau,
 lésions et ulcères de la bouche,
 yeux rouges et inflammationise (conjonctivite).
 Les éruptions cutanées sont survenues plus fréquemment chez les personnes prenant Darunavir comprimés et le rallégravir ensemble que lorsque ces médicaments étaient pris séparément, mais étaient général féchres. tegeres.

Our <a Cuels sont les effets indésirables éventuels de Darunavir comprimés ? >> pour plus d'informations sur les effets indésirables.

Ourest-ce que Darunavir comprimés ?

Darunavir comprimés set un médicament anti-VIH vendu sur ordonnance et utilisé avec le ritonavir et d'autres médicaments anti-VIH pour traiter les adultes et enfants à partir de l'âge de 3 ans présentant une intection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Darunavir comprimés est un médicament anti-VIH appelé inhibiteur de protéase. Le VIH est le virus qui provoque le sida (syndrome d'immunodéficience acquise).

acquise).
Utiliséa avec d'autres médicaments anti-VIH, Darunavir comprimés peut contribuer à diminuer la quantité de VIH présente dans le sang (appelée << charge virale >>). Darunavir comprimés peut également contribuer à augmenter le nombre de globules blancs appelés lymphocytes TCD4 qui aident à lutter contre les autres infections. Le fait de diminuer la quantité de virus VIH et d'augmenter le nombre de lymphocytes TCD4 qui aident à lutter contre les autres infections. Le fait de diminuer la quantité de virus VIH et d'augmenter le nombre de lymphocytes TCD4 qui aident à lutter contre les autres infections. Le fait de diminuer la quantité de virus VIH et d'augmenter le nombre de lymphocytes TCD4 qui aident à lutter contre les autres inscriptions susceptibles d'apparagre les immunitaires et affaits lifections opportunistes. Les enfants ágés de moins de 3 ans ne doivent pas prendre Darunavir comprimés.

Partier les des moins de 3 ans ne doivent pas prendre Darunavir comprimés.

Vous devez viert outre action succeptible de propager l'infection par le VIH, à d'autres personnes.

Ne partagez pas les aliquitles et autres instruments servant aux injections.

Ne partagez pas les aliquitles et autres instruments servant aux injections. Ne partiage pas vos objets personnels susceptibles étére soullées par du sang ou des liquides organiques, tels que les brosses à dents ou les lames de rasoir.
N'eyer aucune relation exeuelle de quelque nature que ce seit non protégée. Ayer toujours des relations sexuelles protégées par l'utilisation d'un préservatif en later le respue de contrat sexuel avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.

Si vous avez des questions sur la façon d'éviter de transmettre le VIH à d'autres personnes, posez-les à votre professionnel de santé.

Qui ne doit pas grendre Darunavir comprimés ?

Ne prenez pas Darunavir comprimés avec l'un des médicaments suivants : enez pas Darunavir comprimés avec l'un des médicaments suivants : affuzosine (Uroxatral[®]) médicaments à base de dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine (D.H.E. 45[®], Embolex[®], Migranal[®]), ergotamine (Catergot[®], Ergomar[®]), méthylermétrine,

des compléments à base de millepertius (Pspericum perforatum).
 les médiciaments abaissaire le taux de cholestro tels que la los lovastatine (Mevacor®, Altoprev®, Advicor®) ou la simvastatine (Zocor®, Simcor®, Vytorin®),
 rifampine (Ridadin®, Ridater®, Ridanate®, Rimachae®),
 sidénati (Revatio®), uniquement lorsqu'il est utilisé dans le traitement de Thyperfension artérielle pulmonaire.
 Des problèmes graves peuvent survenir si vous ou votre enfant prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessus avec Darunavir comprimés.
 Quelles sont les informations à donner à non médecin avant de prendre Darunavir comprimés ?
 Darunavir comprimés peut ne pas être adapté à votre profil. Avant de prendre Darunavir comprimés ; Indiquez à votre professionnel de santé de santé si :

avir comprimes peun le pas eure augente a votre prom. Avant de vous avez des lésions du foie, y compris une hépatite B du C; vous êtes allergique aux médicaments de la famille des sulfamides; votre taux de glucose dans le sang est élevé (diabète); vous êtes hémophile; vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. On ne sait pas si Darunavir comprimés est néfaste pour les enfants à naître Registre des grassesses: vous et votre professionnel de santé devrez décider si la prise de Darunavir comprimés est adaptée à votre situation. Si vous prenez Darunavir comprimés alors que vous étes enceinte, discudez avec votre professionnel de santé des modalités d'inscription au registre des grossesses sous antifétroviraux. Le but de ce registre des grossesses est de suivre votre santé et celle de votre bébé :

celle de votre bèbé:

si vous allatez ou prévoyez d'allater. N'allaitez pas. Nous ne savons pas si le darunavir peut être transmis au bèbé par le lait maternel et si cela pourrait nuire au bèbé. Par allieurs, les mères porteuses du VIH-1 ne doiveirt pas allaiter, car le VIH-1 peut être transmis au nourrisson par le lait maternel.

Indiquez à votre professionnel de santé tous les médicaments que vous prennents que vous que v

 médicament utilisé dans le traitement du VIH.
 contraceptifs à base d'estrogènes (régulation des naissances). Darunavir comprimés peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'estrogènes. Vous devez prendre des précautions supplémentaires, comme l'utilisation de préservatifs, pour éviter une grossesse médicaments utilisées en prévention du rejet de greffe, tels que la ciclosponie (Gengra®, Sandmume®, Neoral®), le tarcolimus (Prograf®), le sirolimus (Rapamune®), anindoarone (Pacerone®, Cardarone®),

a artéméteriumétantrine (Coartem®),

boépridi (Repadim®, Vascor®),

bocéprévi (Victrelis®),

bosentan (Traiclee®),

buprénorphine (Butrans®, Buprenex®, Subutex®),

buprénorphine (Butrans®, Buprenex®, Subutex®),

cardamazépine (Cardarol®, Gardarol®, Leptio®),

samétorie (Raid®, Pexava®),

phénydoine (Rythmol®),

quietiapine (Gerque®),

quietiapine (Gerque®),

iquitapine (Nedexta®),

rispéridone (Nedexta®),

rispéridone (Risperda®),

rispéridone (Risperda®),

rossivastatine (Crestor®),

samétorie (Chastrol®, Cequetor®, Tepretol®, Epitol®), - www. restaurier (Lighton -),
- befordil (Repadire"). Vascor®),
- becepteir (Victrelis"),
- bosentan (Tracles"),
- bupri-forphine (Butranse Buprenex®, Subutex®),
- bupri-forphine (Butranse Buprenex®, Subutex®),
- bupri-forphine (Butranse Buprenex®, Zubsolv®),
- carbamazépine (Carbatrol®, Equetro®, Tagretol®, Epitol®),
- clarithromy-time (Prepapa®, Basia®),
- colorbicine (Colorys®, Col-Probenecid®),
- déspiramine (Norpramin®),
- déspiramine (Norpramin®),
- devaméthasone (Ourdex®),
- dipoxine (Lanoxor®),
- félosipine (Piendi®),
- félosipine (Rendi®),
- filediaminé (Tamboor®),
- filediaminé (Tamboor®),
- filediaminé (Romate®),
- kétoconazole (Sporanox®, Omnel®),
- kétoconazole (Koroat®),
- lidocaine (Xylocaine Viscouss®),
- méthadone (Mehadose®), salmétérol (Advair®, Serevent®),
 sertraline (Zoloft®), sildénafil (Viagra®, Revatio®),
 tadalafil (Cialis®, Adcirca®),

timolol (Cosopt®, Betimol®, Timoptic®, Isatolol®, Combigan®),
 trazodone (Oleptro®, Desyrel®),

méthadone (Methadose®),

** Idécorate (Voicane)**

** Idécorate (Voicane)**

** Indication (Cytocane)**

** Ind

Révisée en : avril 2015 NORVIR® est une marque déposée de son propriétaire. Les autres marques citées sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et non des marques déposées de Hetero Labs Limited.

Fabriqué par:

HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad, Telangana state, INDIA.



ilte la ficha técnica completa de Darunavir co NAVIR comprimidos, recubiertos para uso ora	n necesaria para usar Darunavir comprimidos de forma mprimidos.	segura y eficaz. POM Schedule: S2 PP
ización inicial en EE. UU: 2006		ES RECIENTES Abril de 2014 Marzo de 2015
avir comprimidos es un inhibidor de la proteas		Y USO
00 mg) administrados con 100 mg de ritonavir i acientes adultos que hayan recibido tratamient 00 mg de ritonavir dos veces al día y con alimer	ntes adultos que hayan recibido tratamiento anteriorment una vez al día y con alimentos (2-1). to anteriormente que presenten como mínimo una susti ntos (2-1).	te que no presenten sustituciones asociadas a resistencia al darunavir: 800 mg (dos comprimidos de tución asociada a resistencia al darunavir: 600 mg (un comprimido de 600 mg) administrados con
iños (de 3 a 17 años y con un peso mínimo d omprimidos debe administrarse con ritonavir y o se recomienda el uso de Darunavir comprimio primidos de 400 mg y comprimidos de 600 mg i	dos/ritonavir en pacientes con deterioro hepático grave (2 FORMAS FARMACÉUTICAS	s y de ritonavir se basa en el peso corporal y no debe ser superior a la dosis en adultos. Darunavir .3). Y CONCENTRACIONES
nistración concomitante con alfuzosina, dihidroe el tratamiento de la hipertensión arterial pulmoi	ergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina, cisa nar) (4).	CACIONES
e han notificado casos de hepatitis medicamento specialmente en pacientes con hepatitis crónica urante la farmacovigilancia (5.2, 6).	osa (p. ej., hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con la admir subyacente, cirrosis o que presenten elevaciones de las t	RECAUCIONES Instraction de Deurunavir comprimidos/ritonavir. Vigile la función hepática antes y durante el tratamiento, ransaminasas antes del tratamiento. Se han comunicado casos de lesión hepática, algunos mortales, vilisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis
roceda con precaución en pacientes con antece: l uso concomitante de Darunavir comprimidos/ ntes y durante el tratamiento para obtener inforr	dentes de alergia a las sulfamidas (5.4). Íritonavir y algunos otros fármacos puede ocasionar inter mación sobre posibles interacciones farmacológicas (5.5,	acciones farmacológicas conocidas o posiblemente significativas. Consulte la ficha técnica completa
os pacientes pueden presentar redistribución/ac os pacientes con hemofilia pueden experimenta	cumulación de la grasa corporal (5.7) o síndrome de recoi r un aumento de las hemorragias (5.9). arse en niños menores de 3 años debido a la toxicidad y	nstitución inmunitaria (5.8). mortalidad observadas en crías de ratas a las que se administró darunavir hasta los 23 a 26 días de
utánea, dolor abdominal y vómitos (6).		navir de intensidad al menos moderada (superior o igual al grado 2) fueron diarrea, náuseas, erupción el número 866-495-1995 o con la FDA en el número 1-800-FDA-1088 o en www.tda.gov/medwatch.
tilícelo durante el embarazo únicamente si los p	comprimidos/ritonavir con otros medicamentos puede a Jurante el tratamiento debe considerarse la p 	alterar las concentraciones de esos otros medicamentos y otros medicamentos pueden alterar las osibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas (4, 5.5, 7, 12.3). NES ESPECIALES
e debe indicar a las madres que no amamanten últese en 17 la información de asesorami A Técnica completa: Índice* A Técnica completa	a sus hijos debido a la posibilidad de transmisión del VIH JENTO PARA EL PACIENTE y la ficha técnica para el paci	ente aprobada por la FDA. REVISADO: abril de 2015 7 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS
NDICACIONES Y USO 1.1 Pacientes adultos 1.2 Niños Posología y administración		7.1 Potencial de Darunavir comprimidos/ritonavir para afectar a otros medicamentos 7.2 Potencial de otros medicamentos para afectar a durantiva 7.3 Interacciones con medicamentos confirmadas y otras posiblemente significativas 8 USO EN POBLACIONES ESPECIALES 8.1 EMBARAZO
2.1 Pacientes adultos 2.2 Niños (de 3 a 17 años) 2.3 Pacientes con deterioro hepático ORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONI 3.4 Darunavir 400 mg comprimidos	ES	8.3 LACTANCIA 8.4 USO EN INÍNOS 8.5 USO EN LA POBLACIÓN GERIÁTRICA 8.6 Deterioro hepático
3.5 Darunavir 600 mg comprimidos ONTRAINDICACIONES DVERTENCIAS Y PRECAUCIONES 5.1 Generalidades 5.2 Hepatotoxicidad		8.7 DETENIOR RENAL 10 SOBREDOIS 11 DESCRIPCIÓN 12 FARIMACOLOGÍA CLÍNICA 12.1 MECANISMO DE ACCIÓN
5.3 Reacciones cutáneas graves 5.4 Alergia a las sulfamidas 5.5 Riesgo de reacciones adversas graves po 5.6 Diabetes mellitus/hiperglucemia	or interacciones con otros medicamentos	12.2 FARMACODINAMIA 12.3 FARMACOCINÉTICA 12.4 Microbiología 13 TOXICOLOGÍA PRECINICA
5.7 Redistribución adiposa 5.8 Sindrome de reconstitución inmunitaria 5.9 Hemofilia 5.10 Resistencia/resistencia cruzada 5.11 Niños		13.1 CARCINGÓRIESIS, MUTRAGINESIS, ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD 13.2 TOXICOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA EN ANIMALES 14. ESTUDIOS CLÍNICOS 14.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN ADULTOS 14.2 SUJETOS ADULTOS SIN TRATAMIENTO PREVIO
RACCIONES ADVERSAS 6.1 Experiencia derivada de ensayos clínicos: 6.2 Experiencia derivada de ensayos clínicos: 6.3 RAM graves	adultos tratados previamente	14.2 Sujetos adultos con tratamiento previo 14.4 NIÑOS 16 SUMINISTRO/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE
6.4 Pacientes coinfectados por el virus de la h 6.5 Experiencia derivada de ensayos clínicos: 6.6 Experiencia poscomercialización A TÉCNICA COMPLETA		* No se incluyen los apartados o subapartados omitidos en la ficha técnica completa.
inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1).		y con otros fármacos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus ocitos CD4+ obtenidas en dos ensayos controlados en fase III de 48 semanas de duración en pacientes
y sin tratamiento antirretroviral previo, así como ido tratamiento previamente. Niños	en 2 ensayos controlados en fase II de 96 semanas de du comitante con ritonavir (Darunavir comprimidos/ritonavir)	y con otros fármacos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el VIH-1
dicación para niños de 3 a 17 años que hayan re se II sin enmascaramiento en niños que habían r icientes de 3 a 5 años). La indicación para niños istencia al darunavir se basa en un ensayo en fas elo y simulación farmacocinéticos en pacientes c	ecibido tratamiento previo se basa en los análisis de las co recibido tratamiento previo con antirretrovirales (análisis a que no han recibido tratamiento previo o para niños que l se II sin enmascaramiento y de 48 semanas de duración e	ncentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 y las cifras de linfocitos CD4+ obtenidas en dos ensayos a las 24 semanas en un ensayo en pacientes de 6 a 17 años; análisis a las 48 semanas en un ensayo han recibido anteriormente tratamiento con antirretrovirales que no presentan sustituciones asociadas en pacientes de 12 a 17 años que no habían recibido tratamiento previo con antirretrovirales y en un
s pacientes adultos y niños que hayan recibido t Los antecedentes de tratamientos y, si están o El uso de otros principios activos con Daruna [14.3]).	tratamiento previo, deben tenerse en cuenta los siguientes disponibles, las pruebas de determinación del genotipo o	s aspectos cuando se inicie el tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir: el fenotipo deben guiar el uso de Darunavir comprimidos/ritonavir (véase Farmacología clínica [12.4]). ayor de conseguir una respuesta al tratamiento (véase Farmacología clínica [12.4] y Estudios clínicos
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Pacientes adultos navir comprimidos debe administrarse de forma itonavir, las concentraciones plasmáticas de dar	ı concomitante con ritonavir para que pueda ejercer su efe runavir no bastarán para conseguir el efecto antiviral dese runavir comprimidos pueden utilizar Darunavir 100 mg/m	octo terapéutico. De no administrarse correctamente Darunavir comprimidos de forma concomitante ado y alterarán algunas interacciones farmacológicas.
entes adultos sin tratamiento previo osis oral recomendada de Darunavir comprimidos entes adultos tratados previamente	s es de 800 mg (dos comprimidos de 400 mg) administrar	ou suspension orac. dos con 100 mg de ritonavir (un comprimido o una cápsula de 100 mg) una vez al día y con alimentos.
abla 1: Pacientes adultos tratados previamente iin sustituciones asociadas a resistencia al darun ormulaciones: Darunavir comprimidos y Riton 00 mg de Darunavir comprimidos (dos comprim	navir* Con al r avir comprimidos o cápsulas (100 mg)	menos una sustitución asociada a resistencia al darunavir*
.00 mg de ritonavir (un comprimido o una cápsu 111, V321, L33F, 147V, 150V, 154L, 154M, T74P, L7 os pacientes que han recibido previamente tratam		
primidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día.		de Darunavir comprimidos (p. el., un comprimido de 800 mg) administrado con 100 mg de ritonavir prprimido o una cápsula de 100 mg) dos veces al día y con alimentos típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavir
prímidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Niños (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especial a dministración para reducir al mínimo los errores édico que extiende la recetadebe seleccionar la do	ilento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír mprimidos, a la interpretación correcta de la receta v a la información de dispensación e instrucciones
primidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Minos (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especial a diministración para reducir al minimo los errores delico que extiende la recetadebe seleccionar la de Julitos. de recetar Darunavir comprimidos/ sibilidad de utilizar Darunavir solución oral. sois recomendada de Darunavir comprimidos/r	iento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno itención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sissa propiada de Darunavir comprimidos/ritonavir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo ritonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínimo ritonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínimo.	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír nprimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosse excesiva o insuficiente al paciente.
primidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Minos (de 3 a 17 años) profesionales sanifarios deben prestar especia la ministración para reducir al mínimo los errores delico que extiende la recetadebe seleccionar la de útultos. se de recetar Darunavir comprimidos deb edetermi sibilidad de ultilizar Darunavir comprimidos institución de la compresión de precemendada en adutos. Darunavir comprimidos del recomendaciones para las paudas posológicas de instractión dos veces al día Los resultados de dos ensayos en niños de 3 a 1 Los resultados de dos ensayos en niños de 3 a 1 minilares en comparación con adultos que habíar instilares en comparación con adultos que habíar	iento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sissi apropiada de Darunavir comprimidos/ritonavir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo ritonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mímimo be administrarse con ritonavir y con alimentos Darunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que habitos rechibido tratemiento neviros y que mos	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente al paíce de desenva de la información de dispensación e instrucciones da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada es comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis
primidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Minos (de 3 a 17 años) profesionales sanifarios deben prestar especia la ministración para reduci al mínimo los errores delico que extiende la recetadebe seleccionar la de útultos. Se de recetar Darunavir comprimidos debe determi sibilidad de ultilizar Darunavir comprimidos re initiar de la companio de la comprimido esta consensada en adutos. Darunavir comprimidos del recomendada en adutos. Darunavir comprimidos del compresso de la companio de la la companio de la la companio de la la companio de la la companio de la la la companio de la la la la la la la la la la	iento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de l'arunavir comprimiento/sirthoravir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo titonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrarse con riboavir y con alimentos si Darunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que habán recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. años que no habán recibido tratamiento previo y que mos ban recibido tratamiento previo.	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la interpretación correcta de la recta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente al paciente. Caba de la recta y a la información de dispensación e instrucciones da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada is comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad postraron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad peronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad peronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad peronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad peronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír similares en comparación con adultos que no perfiles de parte de propertion de properti
orimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Miniso (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especia la ministración para reduci al mínimo los errores didico que extiende la recetadebe seleccionar la do lutilos. se de recetar Darunavir comprimidos debe determi sibilidad de ultilaz Darunavir comprimidos este entre de la consistración de paranavir comprimidos ecomendada de Darunavir comprimidos ecomendada de barunavir comprimidos et ecomendada en adutos. Darunavir comprimidos ecomendada en adutos. Darunavir comprimidos ecomendados para las paudas posológicas ecomendados en adutos. Darunavir comprimidos el comendados en adutos ecomendados en adutos el en el en adutos el en el en el en el	iento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sos apropiada de Darunavir comprimiento/stroavir para ca- inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo titonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrarse on riñosavir y con alimentos 10 arunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que habán recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. años que no habán recibido tratamiento previo y que mos poban recibido tratamiento previo. el armacciente pobalcional en niños de 3 a 11 años que levá a cabo ningún enasyo clínico para recopirar datos se un un enssyo clínico en niños en de use administración un en enssyo clínico para recopirar datos se un un enssyo clínico en niños en de use administración un en enssyo clínico en niños en de use administración un en enssyo clínico en niños en de use administración en un enssyo clínico en niños en de use administración en un enssyo clínico en niños en de use administración en un enssyo clínico en niños en de use administración en un enssyo clínico en niños en de use administración en un enssyo clínico en niños en de use administración en un enssyo clínico en administración en la contración en la contración en en en e	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada is comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad postraron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per proposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el farmacio dos vezes al día.
virmidos/ritonavir 600/100 mg dos vecesa di dia. Windios (de 3 a 17 años) vordesionales sanitarios deben prestar especia la ministración para reducir al mínimo los errores dico que extiende la recetadebe seleccionar la de ututos. de receta Darunavir comprimidos debe determi biblidad de utilizar Darunavir comprimidos debeneradad en adution. Darunavir comprimidos el comendadades de Darunavir comprimidos el comendadades para las pautas posológicas de comendadones para las pautas posológicas de con resultados de dos enasyos en niños de 3 a 1 mistración dos vecesa di dia con resultados de dos enasyos en niños de 3 a la mistración non avez al dia con resultados de un enasyon en diflos que hablar mistración una vez al dia para de la composición de la desense de	iento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un siste apropiada de Darunavir comprimidos/irlonavir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragas lo ritonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso minim be administrarse con ritonavir y con alimentos Patrunavir comprimidos/irlonavir se basan en los siguien 17 años que habían recibido tratamiento previo y que mos n recibido tratamiento previo a fanos que no habían recibido tratamiento previo y que mos n recibido tratamiento previo e farmacoicnidata poblacional en niños de 3 a 1 1 años que le farmacoicnidata poblacional en niños de 3 a 11 años que fana recibido tratamiento previo o e farmacoicnidata poblacional en niños de 3 a 11 años que fana recibido tratamiento previo e farmacoicnidata poblacional en niños de 3 a 11 años que fana recibido tratamiento previo o e niños que se administración han recibido tratamiento previo o e niños que sí han reci- bid tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la so mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento positis: una cerebido tratamiento previo Dosis: una vez al dis con alla vez al dis con alla Dosis: una vez al dis con alla vez al dis con alla	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sostraron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad pernonsticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad pernonsolicaron exposiciones plasmáticas al darunavír similares en companación con adultos que no obre exposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el firamaco dos veces al día. bido tratamiento antirretroviral previo y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír- tabla siguiente: evio o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír- primidios y Ritonavír comprimidos o cápsulas (100 mg)
virinidos/ritonavir 600/100 mg dos vecesa di dia. Winkos (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a ministración para reducir al mínimo los errores dico que extende la recetade es eleccionar la de tutos. de receta Darunavir comprimidos debe determi biblidad de utilizar Darunavir comprimidos debe determi biblidad de utilizar Darunavir comprimidos debe determi biblidad de utilizar Darunavir comprimidos debe determi consistención para la seguitar posológicas de mistración dos veces al dís mistración dos veces al dís os resultados de de ensayos en niños de 3 a 1 minitares en comparación con adultos que na hala os resultados de un ensayo en niños de 12 a 17 minitares en comparación con adultos que no hala os resultados de un modelo y una simulación do sor esultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos com un peso mínimo de 15 kg pulsos con un peso mínimo de 15 kg pueden recil biblia 2. Desis recomendada en niños con un pe sos corporal (kg) laspor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg suyor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg susuttuciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que ha mendaciones de administración en niños que	iento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un siste apropiada de Darunavir comprimidos/irlonavir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragas lo ritonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso minim be administrarse con ritonavir y con alimentos Patrunavir comprimidos/irlonavir se basan en los siguien 17 años que habían recibido tratamiento previo y que mos n recibido tratamiento previo a fanos que no habían recibido tratamiento previo y que mos n recibido tratamiento previo e farmacoicnidata poblacional en niños de 3 a 1 1 años que le farmacoicnidata poblacional en niños de 3 a 11 años que fana recibido tratamiento previo o e farmacoicnidata poblacional en niños de 3 a 11 años que fana recibido tratamiento previo e farmacoicnidata poblacional en niños de 3 a 11 años que fana recibido tratamiento previo o e niños que se administración han recibido tratamiento previo o e niños que sí han reci- bid tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la so mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento positis: una cerebido tratamiento previo Dosis: una vez al dis con alla vez al dis con alla Dosis: una vez al dis con alla vez al dis con alla	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente a placiente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada is comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad postraron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír similares en comparación con adultos que no obre exposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el farmaco dos vezes al día. Biolido tratamiento antirretroviral previo y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabals siguiente: velo que si lo han recluído y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabals o que no comprimidos o cápsulas (100 mg) litentos dios son 100 mg de ritonavír 100 mg dios son 100 mg de ritonavír 100 mg
orimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Minico (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especial a indimistración para reducir al mínimo los errores folico que extende la recetade es eleccionar la de tutes. La comparimido de la recetade es eleccionar la de tutes. La comparimido de la desta de la contravir comprimidos sibilidad de ultitar D'arunavir solución oral. La comparimido de la comparimido de de determi sobilidad de ultitar D'arunavir solución oral. La comparimido de la comparimido de de mistración dos veces al día por esultados de todos ensayon en niños de 3 a 1 con resultados de todos ensayon en niños de 3 a 1 con resultados de todos ensayon en niños de 3 a 1 con resultados de un ensayo en niños de 12 a 17 con esta de la comparición con adultos que n había instración una vez al dia con en entra de la contración de 12 a 17 sos resultados de un modelo y una simulación do sor resultados de un modelo y una simulación de sor en entración de 18 de la contración sor en un pea mínimo de 15 kg militos con un pea mínimo de 15 kg pueden recil abla 2: Dosis recomendada en niños con un pe eso corporal (kg) tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg tayor o igual a 15 kg tayor o igual a 15 kg tayor o igual	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un siste apropiada de l'arunavir comprimidos/fitoanut para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo itionasir en niños (de 3 a 17 años y con un pese mínim de administrares con riñosar) (vo an diamentes e Darunavir comprimidos/fitonavir se basan en los siguien 17 años que habán recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. años que no habán recibido tratamiento previo y que mos necibido tratamiento previo. años que no habán ecibido tratamiento previo y que mos necibido tratamiento previo. años que no habán ecibido tratamiento previo y un en massya cilincio para recopilar dates se no un enasya cilincio en niños de 3 a 1 t años que le llevó a cabo ningún enasyo clínico para recopiar dates se un un enasyo cilincio en niños en el que se administrador han recibido tratamiento previo o en niños en que se administrador han recibido tratamiento previo o en niños en que se administrador posis: una vez al día con alin 600 mg de Darunavir comprimi ri: V111, V321, L3SF, I47V, I50V, I54M, I74P, I74V, lan recibido tratamiento previo con al menor una sussitucio bir tratamiento oral con Darunavir comprimidos seguin la seo mínimo de 15 kg que ha na recibido tratamiento previ Formulazión: Darunavir comprimidos seguin la seo mínimo de 15 kg que ha na recibido tratamiento previ Formulazión: Darunavir comprimidos seguin la seo mínimo de 15 kg que ha na recibido tratamiento previ	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la inferpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones dossis excessiva o insuficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada is comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír ismilares en comparación con adultos que no obre exposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el farmaco dos veces al día. Le farmaco dos veces al día. Biólo tratamiento antirretroviral previo y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: vol o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír reinidos y Ritonavír comprimidos o cápsulas (100 mg) dios con 100 mg de ritonavír primidos y Ritonavír comprimidos, o cápsulas (100 mg) y presentan al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tabla siguiente:
orimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Miniso (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especia la profesionales sanitarios deben prestar especia la profesionales sanitarios deben prestar especia la profesionales anitarios deben prestar especia diutios. Sobre extende la recetade seleccionar la de sobilidad de ultitara Darunavir comprimidos de determinados de Darunavir comprimidos de cecomendada de Darunavir comprimidos de cecomendada de Darunavir comprimidos de cecomendada en dutica para dutica para dutica de comprimidos de da dutica de dutica dutica de dutica	iento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de diministrar un sista apropiada de Jarunavir comprimidades diministrar un sista apropiada de Jarunavir comprimidades diministrar un cintra se si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragas lo ritonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínimo te administrarse con ritonavir y con alimentos Darunavir comprimidos/cintravar se basan en los siguien 17 años que habían recibido tratamiento previo y que mos necibido tratamiento previo. Taños que ha habían recibido tratamiento previo y que mos ban recibido tratamiento previo Belar accionidata poblacional en niños de 3 a 11 años qu blevá cabo ningien ensayo clínico para recopilar datos e le farmacocinética poblacional en niños de 3 a 11 años qu blevá cabo ningien ensayo clínico para recopilar datos e le farmacocinética poblacional en niños de 3 a 11 años qu blevá cabo ningien ensayo clínico para recopilar datos e la tratamiento previo con han recibido tratamiento previo Dostis: una vez al dia con alín 800 mg de Darunavir comprim in: V111, V321, L331, H7V, ISOV, ISHM, ISHL, T74P, L76V, I an recibido tratamiento previo con al menos una sustitucio bir tratamiento de 15 kg que han recibido tratamiento previo sus mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo sus mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo sus mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo sus mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo sus mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo sus mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo sus mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo sus mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo sus mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo sus mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo con sus sus sustitucios.	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sostraron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ve pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ve pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad el performación de productor de prod
orimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. Miniso (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especia la profesionales sanitarios deben prestar especia la profesionales sanitarios deben prestar especia la profesionales sanitarios deben prestar especia diutos. La divida de la recetade seleccionar la de diutos. La divida de la recetade seleccionar la de solicitario de la contravir comprimidos delse determi solicitario del comendada en adutos. Diutruavir comprimidos del con resultados para las paudas posológicas de mistración una vez al di con resultados de dos ensayos en niños de 12 a 17 con escultados de un ensayon editos que hablar mistración una vez al de mistración una vez al de mistración una vez al de mesayon editos que no sessifian avalidados de de mendaciones de administración en son un peso mismo de 15 kg minos con un peso mismo de 15 kg minos con un peso mismo de 15 kg pueden recil abila 2. Dosts recomendada en niños con un pe eso corporal (kg) flayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg sustituciones asociadas a resistencia al darunav minos con un peso mismo de 15 kg pueden recil abila 2. Osts recomendada en niños con un pe eso corporal (kg) flayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg sustituciones asociadas a resistencia al darunav minos con un peso mismo de 15 kg pueden recil abila 2. Osts recomendada en niños con un pe eso corporal (kg) flayor o igual a 10 kg sustituciones asociadas a resistencia al darunav minos con un peso mismo de 15 kg pueden recil abila 2. Osts recomendada en niños con un peso corporal (kg) flayor o igual a 10 kg pueden recil abila 2. Osts recomendada en niños con un peso corporal (kg) flayor o igual a 10 kg pueden con pueden con con con con con con con co	ilento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimisor/intonvir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo ritonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínimo be administrarse con ritonavir y con alimentos tos administrarse con ritonavir y con alimentos posibilidades de la consideración de la co	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sostraron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ve pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ve pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad el performación de productor de prod
orindos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Miniso (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial profesionales sanitarios deben prestar especial profesionales antimos de profesionales de deservación profesionales de deservación profesionales de deservación profesionales de deservación profesionales de profesionales profesionales profesionales de profesionales de profesionales profesionales p	iento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un siste apropiada de l'armavir comprimidos/finavir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo intensavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim be administrarse con ritonavir y con alimentos in Darunavir comprimidos/finavir se basan en los siguien 17 años que habían recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. 18 años que na baín ecibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. 19 años que habían recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. 20 años que na habían recibido tratamiento previo y que mos lains caba ninguna ecibido tratamiento previo y que mos en mensayo clínico para recopilar datos se no un ensayo clínico en niños de 3 a 1 años que leteró a cabo ningun ensayo clínico para recopilar datos so mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo 20 años que na la marce de la con a lín 600 mg de Darunavir comprim ir: V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54M, I51V, I74V, I50V, an recibido tratamiento previo con al menos una susustitucio bir tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la so mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo 20 años: dos veces a ida con a lin 600 mg de Darunavir comprimi ir: V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54M, I54V, I74V, I50V, I54M, 154V, I74V, I50V, I54M, I54V, I74V, I50V, I54M, 154V, I74V, I50V, I54M, I54V, I74V, I50V, I54M, 154V, I54V, I54V, I55V, I54V, I55V, I54V, I55V, I54V, I55V, I54V, I55V, I	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sostraron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad de la formación exposición seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el fármaco dos veces al día. de la fármaco dos veces al día. se pronosticaron exposiciones previo y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: evio o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: avio en que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tradicios S00 mg con 100 mg de ritonavír 100 mg mentes discissos dos mg con 100 mg de ritonavír 100 mg midos son 100 mg de ritonavír 100 mg mentes y presentan al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tabla siguiente: y presentan al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tabla siguiente: y proxima proxima proximidos, o cápsulas (100 mg) mentes no proxima y proxima de de proxima de forma concomitante en poblaciones especiales (8 8) y Farmacología clínica (17.2.3).
virinidos/ritonavir 600/100 mg dos vecesa di dia. viñisos (de 3 a 17 años) vrofesionales sanitarios que a reducir al minimo los errores dico que extiende la recetadebe seleccionar la de tutes. de receta Darunavir comprimidos debe determi sibilidad de ultitara Darunavir comprimidos debe determi sibilidad de ultitara Darunavir comprimidos dels determidades na diutos. Branca de la comprimido de desenva de la comprimidos del comendada na diutos. Branca de la comprimido de la comprimido de la comprimido selectore de la comprimido de la comprimid	iento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un siste apropiada de l'armavir comprimidos principales a l'armavir controlis servicios a l'armavir comprimidos principales a l'armavir comprimidos rittonavir se pas ominim de administrarse con ritonavir y con un pase mínimo de la difficiente de administrarse con ritonavir y con l'armavir se pas mínimo de la difficiente de l'armavir se basain en los siguien 17 años que habían recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. 18 años que na habían recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. 19 años que habían recibido tratamiento previo y que mos en el desta de la trades que habían recibido tratamiento previo. 20 años que habían recibido tratamiento previo y que mos en	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sostraron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad de la formación exposición seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el fármaco dos veces al día. de la fármaco dos veces al día. se pronosticaron exposiciones previo y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: evio o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: avio en que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tradicios S00 mg con 100 mg de ritonavír 100 mg mentes discissos dos mg con 100 mg de ritonavír 100 mg midos son 100 mg de ritonavír 100 mg mentes y presentan al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tabla siguiente: y presentan al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tabla siguiente: y proxima proxima proximidos, o cápsulas (100 mg) mentes no proxima y proxima de de proxima de forma concomitante en poblaciones especiales (8 8) y Farmacología clínica (17.2.3).
orimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. Miniso (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial a tiutos. Junta de la recetade seleccionar la de tiutos. Junta de la recetade seleccionar la de de la recetado de de desenvir de	iemto con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimisor/introvir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo ritonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínimo be administrarse con ritonavir y con alimentos be administrarse con ritonavir y con alimentos Darunavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínimo be administrarse con ritonavir y con alimentos presio. 17 años que habían recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. 18 años que na habían recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. 20 años que habían recibido tratamiento previo y que mos elanos que na habían recibido tratamiento previo y que mos elanos que na habían recibido tratamiento previo y que mos elanos que na habían recibido tratamiento previo y que mos elanos que na habían recibido tratamiento previo en ninos en el que se administrado han recibido tratamiento previo en niños en que se administrado han recibido tratamiento previo en niños en que se administrado han recibido tratamiento previo en niños en que se administrado han recibido tratamiento previo en niños en que administrado posis: una vez al día con a lin 600 mg de Darunavir comprim ir: V111, V321, L338; l47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, i an recibido tratamiento previo con al menos una sustitucio bir tratamiento oral con Darunavir comprimidos Seguin la sos mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo Dosis: dos veces al día con a Darunavir comprimidos Seguin la recibido tratamiento previo con al menos una sustitucio bir tratamiento oral con Darunavir comprimidos Seguin la reso minimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo Dosis: dos veces al día con a Darunavir comprimidos Seguin la recibido previo con en con la con Darunavir comprimidos Seguin la reso minimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo Dosis: dos veces al día con a Darun	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la inferpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sostraron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sostraron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ve pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ve pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir similares en companación con adultos que no obre exposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el fármaco dos veces al día. de láfarmaco dos veces al día. el trade el composiciones previos y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir tabla siguiente: evido o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir/rimidos y Ritonavir comprimidos o cápsulas (100 mg) mentos dos colo mg con 100 mg de ritonavir 100 mg didos con 100 mg de ritonavir 100 mg didos con 100 mg de ritonavir 100 mg didos con 100 mg de ritonavir comprimidos/ritonavir cuando se administra de forma concomitante en poblaciones especiales [8 8] y Farranaciogia clínica [12.3]). y con bordes biselados, marcados con una "H" en una cara y "189" en la otra. , marcados con una "J" en una cara y "7" en la otra. , marcados con una "J" en una cara y "7" en la otra. , con répanacios de la descripción (clínica [12.3]).
orimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. Miniso (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial a tituto. The profesionales anitarios deben prestar especial a tituto. The profesionales anitarios deben prestar especial tituto. The profesionales de titutos. The profe	iemto con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimisor/introvarir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo intonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínimo de administrarse con ritonavir y con alimentos recibido tratamiento previo. To años que habúan recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. To años que habúan recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. To años que na habían recibido tratamiento previo y un en ensayo clínico para recopilar datos se no un ensayo clínico para recopilar datos se mo un ensayo clínico en iníticos en que sa daministrado han recibido tratamiento previo o en niños de 3 a 1 años que literó a cabo ningún ensayo clínico para recopilar datos se minimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo Dosis: una vez al día con alin 600 mg de Darunavir comprim fir: V111, V321, L338; l47V, I50V, I54M, I54L, T74P, I54V, an recibido tratamiento previo con al menos una sustitucio bir tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo Dosis: dos veces al día con a Darunavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo Dosis: dos veces al día con a Darunavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo Dosis: dos veces al día con a Darunavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo Dosis: dos veces al día con a Darunavir comprimidos según la recibido recibido se color naranja, biconvexos y ovalados vivis COMPRIMIDOS/RITONAVIR ESTÁ CONTRANIOCADO (DOSO) QUE PUEDEN OSASIONAR UNA DISMINUCIÓ ARUNAVIR COMPRIMIDOS/RITONAVIR F	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la inferpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones dosis excesiva o insuficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada es comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sostraron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sostraron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ver pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ver pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obre exposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el fármaco dos veces al día. de láframaco dos veces al día. el trades que se lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir tabla siguiente: evio o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir rimidos y Altonavir comprimidos e deparlas (100 mg) mentos en dos que de fonoxir dos con 100 mg de ritonavir 100 mg didos con 100 mg de ritonavir 100 mg didos con 100 mg de ritonavir 100 mg didos con 100 mg de ritonavir comprimidos/ritonavir cuando se administra de forma concomitante en poblaciones especiales (8 8) y Farmacología clínica (12.3). y con bordes biselados, marcados con una "H" en una cara y "189" en la otra. , marcados con una "J" en una cara y "7" en la otra. , con y Farnava Cogular precipional precipional de las extensidades y otros tejedos. Comentario
virinidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. viñisos (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a irrofesionales sanitarios deben prestar especial a rofesionales sanitarios deben prestar especial rofesionales sanitarios deben prestar especial rofesionales sanitarios deben prestar especial dico que extiende la recetadebe selecciona la de de recetar Daurunivir comprimidos debe determina sionales recomendades de Darunavir comprimidos de romendaciones de aben anavir comprimidos de mistración dos veces al dia sos resultados de conenayos en niños de 3 a 1 millares en comparación con adultos que no halo so resultados de un ensayo en niños de 2 a 1 millares en comparación con adultos que no halo so resultados de un modelo y una simulación de sor estar el del conenayos en niños de 12 a 1 millares en comparación con adultos que no halo so resultados de un modelo y una simulación de sor estar el del conenayos en niños de 12 a 1 millares en comparación con adultos que no halo so resultados de un modelo y una simulación de sor estar avalutados de un modelo y una simulación de sor estar avalutados de la ministración en niños que no se con un peso minimo de 15 kg pueden recil balla 2: Dosis recomendada en niños con un peso corporal (kg) suspor o igual a 10 kg suspor o igual a 10 kg sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no peso corporal (kg) sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no porta de la del kg sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no porta de la del kg sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no porta del comprimidos consiste en comprimidos morta Albucciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no porta del comprimidos consiste en comprimidos morta Albucciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no porta	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de l'armavir comprimisor/tronavir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo titonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrarse on riñosar (vo an imientos 10 arunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que ne habian recibido tratamiento previo y que mos ar esibido tratamiento previo. años que no habian recibido tratamiento previo y que mos in recibido tratamiento previo. años que no habian recibido tratamiento previo y que mo bian recibido tratamiento previo. años que no habian recibido tratamiento previo y que mo la recibido tratamiento previo. años que no habian recibido tratamiento previo y que mo la recibido tratamiento previo en niños en el se administració en niños en el que se administració en niños en el que se administración han recibido tratamiento previo o en niños que si han reci- bien tratamiento oral con Darunavir comprimidos segojn la seo mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo poste: una recibido tratamiento previo en recibido tratamiento previo poste: una recibido tratamiento previo en recibido tratamiento previo poste: una recibido tratamiento previo en recibido tratamiento en de 15 kg que han recibido tratamiento previo en recibido tratamiento en en previo en en estos pacientes (véarse	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la inferpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, eberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sostraron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sostraron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ves pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír similares en comparación con adultos que no obser exposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el fármaco dos veces al día. de láfamaco dos veces al día. se vedo e que si lo han reclibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: evelo e que si lo han reclibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: evelo e que si lo han reclibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: evelo e que si lo han reclibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: o y presentan al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tabla siguiente: o y presentan al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tabla siguiente: o y presentan al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tabla siguiente: o y presentan al menos una sustitución asociada a
primidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. Miniso (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial a tutos. profesionales anitarios deben prestar especial tutos. de recetar Darunavir comprimidos debe determi sibilidad de ultitar Darunavir comprimidos profesionales de desensiva profesionales de desensiva profesionales de desensiva profesionales de l'antitario profesionales de desensiva profesionales profesionales de desensiva profesionales profes	itento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimisor/tronavir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo titonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrarse con ritonavir y con almentos se Darunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que no babían recibido tratamiento previo y que mos ar recibido tratamiento previo. años que no babían recibido tratamiento previo y que mos na recibido tratamiento previo. años que no babían recibido tratamiento previo y que mo bain recibido tratamiento previo. años que no babían recibido tratamiento previo y el llevó a cabo ningún enasyo clínico para recopilar datos se un enasyo clínico en niños en el que se administrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa administrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa administrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa administrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa administrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa daministrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa fanis recibido retratamiento oral con Darunavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo posis: aos veces al discon a la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo posis: dos veces al discon a la paramavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo posis: dos veces al discon a la paramavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo posis: dos veces al discon a paramavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo posis: dos veces al discon a paramavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo posis: dos veces al discon a paramavir comprimidos según la discon securitamiento previo con la menos un	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la inferpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones de dissis excesiva o insuficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis etes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ser pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obre exposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el firmaco dos vezas día. Biérmaco dos vales día. Biódico tratamiento antirretroviral previo y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir ratirial siguiente: evio o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir primidos y Ritonavir comprimidos e depaulas (100 mg) mentos aldos con 100 mg de ritonavir 100 mg indicos con 100 mg de ritonavir 200 mg indicos con 100 mg de ritonavir 200 mg indicos con 100 mg
primidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Milios (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial a fundamentario profesionales sanitarios deben prestar especial a fundamentario de desenvalores deben de transversivo debe determinado de utilizar Daronavir solvedin oral. Sois recomendaciones para las pautas posológicas de initistración dos veces al día conservamenta de para las pautas posológicas de initistración dos veces al día conservamenta de la comparción de la comparción de la comparción de la comparción de la conservamenta del conservamenta de la conservamenta de la conservamenta de la conservamenta del conservamenta de la conservamenta del conservamenta del conservamenta de la conservamenta de la conservamenta de la conservament	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista arropiada de la dosis de Darunavir com de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista propiada de Darunavir comprimisor/tronavir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo titonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrares on riñosar (vo an ilimentos to Darunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que na baban recibido tratamiento previo y que mos ar ecibido tratamiento previo. años que no habán recibido tratamiento previo y que mos na cebido tratamiento previo cen niños de 3 a 11 años que llevó a cabo ningún enasyo clínico para recopitar datos se nu en enasyo clínico en niños en el que se administrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa faministrado han recibido tratamiento previo o en niños que si han reci- tien tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo con previo de promulación: Darunavir comprimidos posis: una vez al día con alia do ma de 15 kg que no han recibido tratamiento previo previo previo con al menos una sussitiució tir tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo previo previo con al menos una sussitiució tir tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la teso mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo previo previo con promunavir comprimidos según la teso mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo provio previo conspirmidos según la teso mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo provio provio provio con prominidos según la teso mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo provio provio provio con prominidos según la teso mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo provio provio provio con provio con prominidos según la teso mínimo de 15 kg que h	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír reprimidos, a las inferpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ser pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obre exposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el dirimacio de y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el dirimacio de y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el dirimacio de y seguridad, las exposiciones previstas que tra de la administración una vez al día el dirimacio de y seguridad, las exposiciones previstas que tra de la administración una vez al día el dirimación y seguridad y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir primidos y Ritonavir comprimidos e depaulas (100 mg) la de la decentra de la deriva de la desentra de la deriva de la decentra de la deriva de la decentra de la de
primidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. Minico (de 3 a 17 años) profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial uturos. 100 monta esta de de paramavir comprimidos debe determi sibilidad de utilitar D'arunavir comprimidos sibilidad de utilitar D'arunavir comprimidos sibilidad de utilitario d'arunavir comprimidos sibilitario d'arunavir comprimidos sibilitario d'arunavir comprimidos sibilitario d'arunavir comprimidos sor resultados de de antisayos en niños de 3 a 1 imilitarios en companción con adultos que no halo sor resultados de un modelo y una simulación sor escultados de un modelo y una simulación sor esta de la sibilitario de la sor escultados de un modelo y una simulación sor escultados de la sor escultados de la sor escultados de la sor escultados de la sor escultados de sor escultados de sor escultados so	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimistrar un sista apropiada de Darunavir comprimistrar un sista apropiada de Darunavir comprimistrar un sista apropiada de Darunavir comprimistra de administrarse en ciniosar y con a pase mínimo te administrarse en ciniosar y con al manes minimo de la discussiva de Darunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que na habían recibido tratamiento previo y que mos a recibido tratamiento previo. "Anos que no habían recibido tratamiento previo y que mos nacibido tratamiento previo. "Anos que no habían recibido tratamiento previo y que mos na cebido tratamiento previo. "Anos que no habían recibido tratamiento previo y que mos na en manesy colinico para recopilar dates se nu en ensayo cilinico para recopilar dates se nu en ensayo cilinico en niños en el que se administradio han recibido tratamiento previo en niños en el que se administradio han recibido tratamiento previo en niños en el gue se administradio han recibido tratamiento previo en niños en el gue se administradio han recibido tratamiento previo en niños en el guannavir compri- nis vitti, v	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír primidos, a la inferpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis etes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ser pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obre exposición y seguridad, las exposiciones presentas a partir de la administración una vez al día eliminación admiretroviral previo y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir atinate siguiente: evio o que si fo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir primidos y Ritonavir comprimidos e dapaulas (100 mg) mentos aldos 600 mg con 100 mg de ritonavir 100 mg didos 600 mg con 100 mg de ritonavir 100 mg didos 600 mg con 100 mg de ritonavir 100 mg didos 600 mg con 100 mg de ritonavir comprimidos, o cápsulas (100 mg) g con Ritonavir comprimidos, o cápsulas (100 mg) sidos son 100 mg de ritonavir comprimidos, proposita e considera de resistencia al darunavir virimidos y Ritonavir comprimidos, proposita circa de resistencia al darunavir virimidos y ritonavir comprimidos, proposita circa caracteriza de resistencia al darunavir virimidos y Ritonavir comprimidos, proposita caracteriza de resistencia al caracteriza de resistencia al darunavir virimidos y Ritonavir comprimidos comprimidos comprimidos comprimidos comprimidos compr
rimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Misos (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a rofesionales sanitarios deben prestar especial a rofesionales sanitarios deben prestar especial tutos. de receta Darunavir comprimidos debe determi biblidad de ultitar Darunavir comprimidos de receta Darunavir comprimidos debe determi biblidad de ultitar Darunavir comprimidos debe determi biblidad de ultitar Darunavir comprimidos debe determi biblidad de para de la de provincia de la debenavir comprimidos debe determi biblidad de para de la debenavir comprimidos debe determi biblidad de la debenavir comprimidos debenavir debena	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista arropiada de l'armavir comprimisor/tronavir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo titonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrarse on riñosar (vo an ilmentos 10 arunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que nabalan recibido tratamiento previo y que mos ar ecibido tratamiento previo con incibido tratamiento previo y que mos lan recibido tratamiento previo con infos de 3 a 11 años que 18 evá acabo ningún enasyo clínico para recopilar ados se nu en enasyo clínico en niños en el que se administrado na un enasyo clínico en niños en el que se administrado na ne recibido tratamiento previo o en niños que si han recibido tratamiento oral con Darunavir comprimidos seguin la seo mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo con mínimo en el promulación: Darunavir comprimidos positis recibido tratamiento previo con al menavir com positis recibido tratamiento previo con al menavir com positis recibido tratamiento previo con al menavir com positis recibido tratamiento previo con al menor de 15 kg que no han recibido tratamiento previo por con positis con previo con al menor de 15 kg que no han recibido tratamiento previo por con positis con prominidos según la teso mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo por tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la teso mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo por tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la teso mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo por tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la teso mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo por tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la teso mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo por tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la teso mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento p	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír profinidos, a la inferpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obre espoación y seguridad, las exposiciones presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir abido tratamiento antirretroviral previo y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir revinados y Ritonavir comprimidos o cápsulas (100 mg) mentos que si fo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir revinados y Ritonavir comprimidos e cápsulas (100 mg) mentos que se forma de recipica (13.21). atos sobre el uso de Darunavir comprimidos, ocápsulas (100 mg) mentos que su de de recipica de recipi
rimidos/rithonavir 600/100 mg dos vecesa al dia. liños (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a liños (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a liños (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial ul company de la recetade selecciona I a de ul company de la recetade selecciona I a de ul company de la company de un company de la company de un company de la company de un compa	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de barunavir comprimisor/tronavir para e intronavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrarse on riños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo titonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim to endimistrarse on riños (de 3 a 17 años y con un peso mínim to endimistrarse on riños (de 3 a 17 años y con un peso mínim 7 años que no habian recibido tratamiento previo y que mos nacibido tratamiento previo. años que no habian recibido tratamiento previo y que mos nacibido tratamiento previo en niños de 3 a 11 años qu ellevá a cabo ningún enasyo clínico para recopilar ados se un enasyo clínico en niños en el que se administrado han recibido tratamiento previo o en niños que si han recibido tratamiento oral con Darunavir comprimidos seguin la seo mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo previo de la compresa de la compres	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír proprimidos, a la inferpretación corporacia de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a dosis excesiva o insuficiente al procesa de conservación de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada es comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ser pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír similares en companación con adultos que no obstraron exposiciones plasmáticas al darunavír similares en companación con adultos que no obstraron exposiciones plasmáticas al darunavír similares en companación con adultos que no obstraron exposiciones plasmáticas al darunavír similares en companación con adultos que no obstraron exposiciones plasmáticas al darunavír subita siguiente: evio o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: evio o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: evio que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: o y presentan al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tabla siguiente: o y presentan al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tabla siguiente: y con bordes biselados, marcados con una "H" en una cara y "189" en la otra. , marcados con una "J" en una cara y "T" en la otra. , marcados con una "J" en una cara y "T" en la otra. P
imidos/ritonavir 600/100 mg dos vecesa al dia. liñes (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a rofesionales sanitarios deben prestar especial a rofesionales sanitarios deben prestar especial a tiotes. de recetar Darunavir comprimidos debe determi hilitar particolo de la comprimidos debe determi hilitar particolo del comprimidos debe determi hilitar particolo del comprimidos del comprimidos del comprimidos com	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimisor/intonvir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo itionavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrarse con ritonavir y con alimentos se Darunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que nablan recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo. "años que no habían recibido tratamiento previo y que mos necibido tratamiento previo con en los es de la 11 años que al llevó a cabo ningún ensayo clínico para recopilar adas se nu en ansayo clínico en niños en el que se administrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa faministrado han recibido tratamiento previo o en niños en que se administrado han recibido tratamiento previo o en niños en que se administrado han recibido tratamiento previo o en niños en que se administrado han recibido tratamiento previo o en niños en que se administrado han recibido tratamiento previo o en niños en que se administrado han recibido tratamiento previo o en niños en que se administrado han recibido tratamiento previo con al menos una sussitució hir tratamiento oral con Pouronavir comprimidos según la 1 seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo posis: dos veces al días con a la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo no conserva de años en comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo posis: dos veces al días con a la no conserva de años en comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo no comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo posis: dos veces al días con a lo na deterioro hepático leve o moderado. No se dispone de no se recomienda su uso en estos pacientes /véase Uso es se nidos recubiertos de color naranja, biconvexos, ovalados con deterioro hepático le	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír proprintidos, a la inferpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones da niño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada is comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad el firmaco dos veces al día. Ber pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír similares en comparación con adultos que no obre exposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el firmaco dos veces al día. Ber pronosticaron exposiciones previstas por presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: Evio o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír rimindos y Ritionavír comprimidos o deparlas (100 mg) Henetos 100 que fitonavír 100 mg de ritionavír 100 mg 100 que fitonavír 100 mg de ritionavír 100 mg 100 que gos que se
imitode/ritionavir 600/100 mg dos vecesa al dia. liñes (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a infiso (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a infiso (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a incinarios de reducir al minimo los errores sico que extiende la recetadebe selecciona I a de de recetar Parunavir comprimidos debe determina sis recomendado de Darunavir comprimidos de sis recomendado de Darunavir comprimidos de sis recomendado de Darunavir comprimidos de nistración dos veces al día so resultados de dos ensayos en niños de 3 a 1 milares en comparación con adultos que había sistración una vez al día so resultados de un ensayo en niños de 12 a 17 milares en comparación con adultos que no había sor esultados de un modelo y una simulación de sibal recibio tratamiento previo. Aunque no se trán avaladas por las exposiciones observadas se sos compral (8)	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimisor/tronavir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo itonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrar en con ritonavir y con la miemos 10 arunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que ne haban recibido tratamiento previo y que mos ar ecibido tratamiento previo con incibido tratamiento previo y que mos na recibido tratamiento previo con incibido tratamiento previo con años que no haban recibido tratamiento previo y que mos la recibido tratamiento previo con incibido en que se administrado in un ensayo clínico para recopiar ados se nu en ensayo clínico en niños en el que se administrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa faministrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa faministrado in tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la isso mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo positiva de la contra del contra de la contra del contra de la contra de la contra de l	típico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones de dosis excessiva dissis en debe ser mayor que la dosis recomendada es comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes cantores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad de la firmació y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el firmació y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día del firmació y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día del firmació y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día del firmació dos veces al día proprimidos y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día verimidos y Ritomavír comprimidos o exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día verimidos y Ritomavír comprimidos o expasitas (100 mg). Intentos de la comprimidos y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día verimidos y Ritomavír comprimidos o expasitas (100 mg). Intentos de la comprimidos o expasitas (100 mg). Intentos de la comprimidos o expasitas (100 mg). Intentos de la comprimidos y exposiciones previstas que exposici
rimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. filios (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a filios (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a filios (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a filios de comparitarios de formansi comprimidos de de latilitar Darunavir comprimidos de si recomendaciones de ado Borunavir comprimidos de sis recomendaciones de ados ensanyos en niños de 3 a 1 milares en comparación con adultos que había mistración dos veces al día os resultados de un ensayo en niños de 2 a 1 milares en comparación con adultos que no había os resultados de un medelo y una simulación de milares en comparación con adultos que no había os resultados de un medelo y una simulación de sidam recibilo fartamiento previo. Aunquen o se stán avalidados de un medelo y una simulación de comparación con adultos que no había medido fartamiento previo. Aunquen o se stán avalidados de un medelo y una simulación de comparación con adultos que no había crecibilo fartamiento previo. Aunquen o se stán avalidados de un medelo y una simulación de comparación con un peso minimo de 15 kg pueden recil biala 2: Dosis recomendada en nificos con un peso corporal (kg) sayor o iguala 15 kg pero menor de 30 kg ayor o iguala 15 kg pero menor de 30 kg ayor o iguala 14 kg usultituciones asociadas a resistencia al darunavi mendaciones de administración en niños que ho sec corporal (kg) sayor o iguala 3 do kg usultituciones asociadas a resistencia al darunavi mendaciones de administración en niños que ho produciones asociadas a resistencia al darunavi mendaciones de administración en niños que ho produciones asociadas a resistencia al darunavi mendaciones de administración en niños que ho produciones asociadas a resistencia al darunavi mendaciones de administración en niños que ho produciones asociadas a resistenci	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimisor/thoravir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo titonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrare con ritonavir y con alimentos 10 arunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que na baban recibido tratamiento previo y que mos ar ecibido tratamiento previo. años que no baban recibido tratamiento previo y que mos necibido tratamiento previo con linico en que ne de armacionente los an ecibido tratamiento previo con niños de 3 a 11 años que llevó a cabo ningún enasyo clínico para recopitar ados se nu en enasyo clínico en niños en el que se administración han recibido tratamiento previo o en niños que sa faministración han recibido tratamiento previo o en niños que sa faministración bien tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo Dosis: una recibido tratamiento previo en niños que si han recibido tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo Solo minimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo Dosis: una vez al día con al posis: una vez al día con al posis: des vezes al días con a posis: des vezes al días con al posis: des vezes al días con al posis: des vezes al días con al posis: des vezes al días con a porte de contratorio de color naranja, biconvexos, ovalados sito tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la seo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo posis: des vezes al días con al posis: des vezes al días con al posis: des vezes al días con a porte de del con se en sectos pacientes (véase l/so es o mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo posis: des vezes al días con a porte de del con se en se contraindiscos con posis: des vezes al días con a porte de del c	tipico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír imprimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones da dosis excessos insufficiente al paciente. da niño en función de su peso corporal (leg) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (váanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: tes factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad el difinació dos veces al día. Unidos exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el difinació dos veces al día. Unidos tratamiento anteretroviral previo y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: evio o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: evio o que si lo han recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavír tabla siguiente: o y presenta al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tabla siguiente: y o y presenta al menos una sustitución asociada a resistencia al darunavír tratifica y Ritionavír comprimidos o, ecápsulas (100 mg) guo ni Ritinavír comprimidos, o ecápsulas (100 mg) guo ni Ritinavír comprimidos, o ecápsulas (100 mg) guo ni Ritinavír comprimidos o, ecápsulas (100 mg) guo ni Ritinavír com que se comprimidos es comprimidos comprimidos percentar de la comprimidos percentar de la comprimidos percentar de la comprimidos perc
rimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. finis (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a finiso (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a finisos (de 1 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a finisos de company reducir al minimo los errores dico que extende la recetadebe selecciona la de de read de antivar comprimidos debe deterministración para des finisos recomendaciones debe deterministración radio de Brannavir comprimidos des instración dos veces al día sos recomendaciones des ensanyos en niños de 3 a 1 milares en comparación con adultos que había milares en comparación con adultos que no halo so resultados de un ensayo en niños de 12 a 17 milares en comparación con adultos que no ses sor esta de la companyo en niños de 12 a 17 milares en comparación con adultos que no halo so resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación el sobre de la companyo en niños de 12 a 17 milares en companición con adultos que no halo so resultados de un modelo y una simulación el sos resultados de un modelo y una simulación el sos resultados de un modelo y una simulación el sos companyos en minimo de 15 kg pueden recil bibla 2: Dosis recomendada en niños con un pes soc corporal (kg) supor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg suyor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg suyor o igual a 10 kg sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no militico Darunavir dom gromprimidos com un pes sec corporal (kg) sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no menda de la de la companyo de la de la companyo de la del com	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimisór/thoravir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo titonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrare con ritonavir y con alimentos 10 arunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que ne habán recibido tratamiento previo y que mos ar ecibido tratamiento previo. años que ne habán recibido tratamiento previo y que mos in recibido tratamiento previo centre de la recibido	tipico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír morimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación de Instrucciones a dosis excessiva o insuficiente al paciente. An aniño en función de su peso corporal (veja) y dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada se comprimidos. Si hay adjuna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis etes factores: Itarion exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad postraron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad per pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obre exposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al dia el termaco dos veces al dia. Diado tratamiento antirretroviral previo y no presentan sustifuciones asociadas a resistencia al darunavir tabla siguiente: evivo a que si lo han recibido y no presentan sustifuciones asociadas a resistencia al darunavir primitées y Ritonavir comprimidos o exigualas (100 mg) metelos sociales de de desigualas (100 mg) metelos sociales de de desigualas (100 mg) metelos sociales de desigualas (100 mg) metelos con 100 mg de ritonavir 100 mg metelos con 100 mg de ritonavir 100 mg metelos y con hordes biselados, marcados con uma "H" en una cara y "T" en la otra. LODA FÁMMACOS QUE PRESENTAN UNA GRAN DEPENDENCIA DE LA ISQUEZIAMA CYPSA PARA SU POBLACIONES GRAVES O POTENCIAL MENTE MORTALES (INDICE TERPAFUTICO ESTRECHO). ESTOS COU ELA FERCAGA DEL DARUNAVIN) SE ENUMENDA IN LA TABLA 4 (VEÁSE TAMBIEN MITER
orimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. Niños (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial profesionales and instruction production and control instruction profesionales and control instruction dos veces al dia consolidares de instruction dos veces al dia consequencia con comparación con adultos que habia militaria en comparación con adultos que habia militaria en comparación con adultos que no habia control instruction de veces al dia consequencia de la consequencia de l	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimidos/thoravir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo titonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrare con ritonavir y con alimentos 10 arunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que na baban recibido tratamiento previo y que mos ar ecibido tratamiento previo. años que no baban recibido tratamiento previo y que mos necibido tratamiento previo con línico para recopitar adas se nu en ensayo clínico para recopitar adas se nu en ensayo clínico en niños en el gue a administrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa faministrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa faministrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa faministrado han recibido tratamiento previo o en niños que sa faministrado te tratamiento oral com Darunavir comprimidos según la test minimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo Dosis: una recibido tratamiento previo en niños que sa faministrado por minimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo Dosis: vera vez al día con al ser encibido tratamiento previo en niños en que al para encipitar in: V111, V321, L335, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I an recibido tratamiento previo con al menos una sustitució tiro tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la testo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo in: V111, V321, L337, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I menores do 3 nãos (Visas Adventencia y precauciones y tratamiento oral con Darunavir comprimidos según la testo mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo initos recubiertos de color naranja, biconvexos, ovalados se mínimos de 15 kg que han recibido tratamiento previo con comprimidos según la consensa de c	tipico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavir morrimdos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones a diosis excesiva o insuficiente al paciente. An infore infución de su peso corporal (ny) y divida dosis no debe ser mayor que la dosis recomendada comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, debeta considerarse co de 10 kg) se basa en el peso corporal (vyánse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis electrores: traron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad ser pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obre coposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obre coposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obre coposiciones plasmáticas en comparación con adultos que no obre coposiciones plasmáticas en comparación con adultos que no obre coposiciones plasmáticas en comparación con controle de comparación de la comparaci
rimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. filios (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a filios (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a filiado producir a minimo los errores dico que extende la recetadebe selecciona la de directar de la recetadebe selecciona la de directar de la recetadebe selecciona la de directar de la recetade de Branavia comprimidos de de recetad de Branavia comprimidos de sir recomendaciones de Branavia comprimidos de sir recomendaciones peosológicas de mistración dos veces al dia sos resultados de un ensayo en niños de 3 a 1 milares en comparación con adultos que habia milares en comparación con adultos que no halo so resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sibala recibilo tramamiento previo. Aunque no se stán avalados de un modelo y una simulación de sibala recibilo tramamiento previo. Aunque no se stán avaladas por las exposiciones observadas co cor un peso minimo de 15 kg pueden reci- bibla 2: Dosis recomendada en niños con un pe seo corporal (kg) ayoro igual a 40 kg usultituciones sominimo de 15 kg pueden reci- bibla 3: Dosis recomendada en niños con un pe seo corporal (kg) ayoro igual a 40 kg usultituciones sominimo de 15 kg pueden reci- bibla 3: Dosis recomendada en niños con un pe seo corporal (kg) ayoro igual a 40 kg usultituciones sominimo de 15 kg pueden reci- bibla 3: Dosis recomendada en niños con un pe seo corporal (kg) ayoro igual a 40 kg usultituciones sominimo de 15 kg pueden reci- bibla 3: Dosis recomendada en niños con un pe seo corporal (kg) ayoro igual a 40 kg usultituciones sominimo de 15 kg pueden reci- bibla 3: Dosis recomendada en niños con un pe seo corporal (kg) ayoro igual a 40 kg usultituciones con minimo de 15 kg pueden reci- bibla 3: Dosis recomendada en niños con un pe seo corporal (kg) ayoro igual a 40 kg usultituciones con sentimo de 15 kg pueden reci- bibla 3: Dosis recomendada en niños con un pe seo corporal (kg) ayoro igual a 40 kg usultitucione	tiención a la selección exacta de la dosis de Darunavir corde medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimistrar un sista apropiada de Darunavir comprimistrar un sista apropiada de Darunavir comprimistrar un sista apropiada de Darunavir comprimistra de disciplinar de la compressión de Darunavir comprimistra de de dininistrar sen niños (de 3 a 17 años y con un peso mínimo de administrar sen con tribonavir con diamentos de Darunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que no babían recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo previo a recibido tratamiento previo previo a recibido tratamiento previo con monte de la tratagia de la compressión	tipico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavir morimidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones de disea excesiva o insuficiente al paciente. As rillos en función de su peso corporal (lay) dicha dosis no debe ser mayor que la dosis recomiendas, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones comprimidos. A playalum aduda de que un niño pueda trapar los comprimidos, debeta considerane o de 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tables 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis testa factores: traron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no exposiciones plasmáticas provinciones exposiciones plasmáticas en considerada de la filmación dos veces al dia. Dioto de la filmación dos veces al dia. Dioto de la filmación dos veces al dia. Dioto de la filmación de la comparimida de la comparimida de la filmación dos veces al dia. Dioto tratamiento artificar de la filmación de la diadinatación una vera dia el filmación dos veces al dia. Dioto tratamiento artificar de la filmación de la diadinatación una vera dia el filmación de la diadinatación de la diadinatación de la filmación de la diadinatación una vera dia el filmación de la diadinatación d
rimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. rimidis (de 3 a 17 areducir a finisto (de 1 a 17 años) romientacio anipara reducir a ministra de sepecia la romientacio anipara reducir a ministra de consecuenta de la consecuen	tiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dosis de Darunavir cor de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimidos/thoravir para ca inarse si los niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo titonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrarse on ritonavir y con almentos 10 arunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que nablan recibido tratamiento previo y que mos ra cibido tratamiento previo. años que no habian recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo o en niños en el su en ansayo clínico en niños en el an en ansayo clínico in en niños en el an en ansayo clínico en niños en el an en ansayo clínico en niños en el an en ansayo clínico para recopitar datos se mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo en niños en el an en en ansayo clínico para recipitar datos se mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo en niños en el an en en el comprenento en el consecuenco en al menos que si han recibido tratamiento oral con Dorsit: dorse una el dia con al minimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo recibido tratamiento oral con Dorunavir comprimidos seguin la sea mínimo de 15 kg que han recibido tratamiento previo tratamiento oral con Dorunavir comprimidos seguin to tratamiento oral con con servicio de color naranja, biconvexos, ovalados en este recibido tratamiento previo recibido tratamiento previo recibido tratamiento previo recibido tratamiento previo recibido tratamiento en con con servicio de color naranja, biconvexos, ovalados en de este en consecuent	tipico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír de care de la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones de care de la particula de paciente. A militario en monión de su peso corporal (kg) y dicha dosis no des er empor que la dosis recomendada antiño en función de su peso corporal (kg) y dicha dosis no des er empor que la dosis recomendada as não en función de su peso corporal (vidanse las tables 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tercomendada como de la com
orimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al dia. Niños (de 3 a 17 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial a profesionales sanitarios deben prestar especial profesionales antificares reducir al minimo los errores didico que extende la recetade eslecciona la de discreator de many comprimidos debe determina de sinternamento de de unitario comprimidos de de reducir Darunavir comprimidos de sinternamento de de unitario comprimidos de instracción dos veces al dia con resultados de os ensayos en niños de 3 a 1 millares en comparación con adultos que nabali- millares en comparación con adultos que no nalo so resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sinternamento previo. A unique no se stán avaladas por las exposiciones observadas e se con un peso minimo de 15 kg pueden recil abla 2: Dostis recomendada en niños con un pe se com un peso minimo de 15 kg pueden recil abla 2: Dostis recomendada en niños con un pe se corporal (Ng) layor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg layor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg layor o igual a 140 kg sustituciones son minimo de 15 kg pueden recil abla 2: Dostis recomendada en niños con un pe se corporal (Ng) layor o igual a 10 kg sustituciones son minimo de 15 kg pueden recil abla 3: Dostis recomendada en niños con un pe se corporal (Ng) layor o igual a 10 kg sustituciones son minimo de 15 kg pueden recil abla 3: Dostis recomendada en niños con un pe seo corporal (Ng) layor o igual a 10 kg sustituciones son minimo de 15 kg pueden recil abla 3: Dostis recomendada en niños con un pe seo corporal (Ng) layor o igual a 10 kg sustituciones son minimo de 15 kg pueden recil abla 3: Dostis recomendada en niños con un pe seo corporal (Ng) layor o igual a 10 kg sustituciones com minimo de 15 kg pueden recil abla 3: Dostis recomendada en niños con un pe seo corporal (Ng) layor o igual a 10 kg sustituciones com minimo de 15 kg pueden recil abla 3: Dostis recomendada en niños con un pe seo c	tiención a la selección exacta de la dosis de Darunavir corde medicarión, así como las prospilidados de administrar un sesa apropiada de como las como las prospilidados de administrar de sesa propiada de como las como las prospilidados de administrar de sesa propiada de como las co	tipico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavír reprindes. a la interpratación correcta, de la receta y a la información de dispensación e instrucciones de dispensación es instrucciones de dispensación es interpratación correcta, de la receta y a la información de dispensación e instrucciones de dispensación por la particular de dispensación es comprindos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (vidanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis recomendada es comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse o de 10 kg) se basa en el peso corporal (vidanse las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis traton exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad se pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad e pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad e pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad e pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad e pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad e pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír tasas de seguridad es desiguinas que se que se de la pronosticaron exposiciones plasmáticas al darunavír tasas de respuesta y de la proposiciones plasmáticas en de la proposiciones plasmáticas el darunavír tasas que se que se de la proposiciones plasmáticas el darunavír tasas el proposiciones plasmáticas el darunavír tasas el proposiciones plasmáticas el darunavír tasas el proposiciones plasmáticas el darunavír que proposiciones el uso de Darunavír comprinidos, comprinidos, comprinidos, comprinidos, comprinidos, comprinidos, co
rimidos/rithoavir foxori foxori my dos veces al dia. insida (de 3 at 7 años) rofesionales sanitarios deben prestar especial a indisina (de) as 17 reducir al minimo los errores dico que extende la recetadebe selecciona I a de de recetado de recetade a recetadebe selecciona I a de de recetado de un recetado de de branavir comprimidos de ser comendaciones de Darunavir comprimidos del selectorio de de unitara de Darunavir comprimidos de seis recomendaciones posiciones observados e sis recomendaciones posiciones observados e sos resultados de un ensayo en niños de 3 a 1 miniares en comparación con adultos que nabala- miniares en comparación con adultos que no nalo so resultados de un modelo y una simulación de ser estados de un modelo y una simulación de sos como paso minimo de 15 kg pueden recil abila 2: Dostis recomendaciones de administración un unitos que no se con un peso minimo de 15 kg pueden recil abila 2: Dostis recomendacianes en initos que no se con un peso minimo de 15 kg pueden recil abila 2: Dostis recomendacianes en initos que no se compara (kg) suspor o iguala 3 da kg suspor o iguala 3 da kg suspor o iguala 3 da kg sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no se corporal (kg) suspor o iguala 3 da kg sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no se corporal (kg) suspor o iguala 3 da kg sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no se corporal (kg) suspor o iguala 3 da kg sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no mencestan ajustes de dosia en los pacientes cor pose corporal (kg) sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no mencesta na justes de dosia en los pacientes cor pose corporal (kg) sustituciones asociadas a resistencia al darunav mendaciones de administración en niños que no mencestan ajustes de dosia en los pacientes cor posiciones adversas que e	iento con antirretrovirales se recomienda un análisis geniento con antirretrovirales se recomienda un análisis genientención a la selección exacta de la dosis de Darunavir com de medicación, así como la posibilidad de administrar un sista apropiada de Darunavir comprimistrar un sista apropiada de Jarunavir comprimistra de definistrar en en ciños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo itonavir en niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo itonavir en niños que pesen mismo de administrarse con ritonavir y con alimentos 12 arunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que na babian recibido tratamiento previo y que mos recibido tratamiento previo periodo de la recibido tratamiento previo cen niños en el se administración en an ensayo clínico para recopilar adas se nu en ensayo clínico en niños en el se administración chan recibido tratamiento previo o en niños en el se administración chan recibido tratamiento previo o en niños en el se administración chan recibido tratamiento previo o en niños en el se farmación de la comprimido en niños en el se farmación de la comprimidos según la 1850 militar de la comprimidos según la comprimidos según la comprimidos según la comprimi	ipico. No obstante, si el análisis genotípico no es viable, se recomienda la administración de Darunavir morimidos. a la interpretación correcta de las recetty a la información de dispensación e instrucciones a diese sociativo e insuficiente al ociente. An información de pues ocuporal (ally y) dicha dosis no debe se mayor que la dosis recomiendads es comprimidos. Si hay alguna duda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerame od el 10 kg) se basa en el peso corporal (viánne las tablas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tes factores: tramo exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sustano esposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sustanos esposiciones plasmáticas al darunavir tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sustanos esposiciones plasmáticas al darunavir tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad sustanos esposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obrine exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obrine exposiciones plasmáticas al darunavir similares en comparación con adultos que no obrine exposiciones y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración una vez al día el firmaco dos veces de la firmación y como presenta sustituciones asociadas a resistencia al darunavir habita siguiente: veria e que al 10 has recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir habita siguiente: veria e que al 10 has recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir tabala siguiente: veria e que al 10 has recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir tabala siguiente: veria e que al 10 has recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir tabala siguiente: veria e que al 10 has recibido y no presentan sustituciones asociadas a resistencia al darunavir tabala siguiente. v
rimidos/rithonavir 600/100 mg dos vecesa al dia. Iliaso (de 3 a 17 años) rofinistración patra rios de la ministra especia la riosistración patra rios de la metata deb selecciona a la dises de la cectade be selecciona a la dises de la cectade be selecciona a la dises de la cectade de la cectade be selecciona a la dises de la cectade de la cectade de selemina dises de la central de la cectade de selemina dises de la central de la central de la central de la dise certa de la central de la central comprimidos de recomendaciones de la central de la central de la sistración dos veces al día so resultados de sos ensayos en niños de 3 a 1 milares en comparación con adultos que había istración de la central de la central de la sor resultados de un ensayo en niños de 12 a 17 milares en comparación con adultos que había istración de la central de la central de la sor resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos resultados de un modelo y una simulación de sos comparal (s) sos comparal	iento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la drasis de Darunavir cor de medicado, así como la vos posibilidad de admisistrar un sel son niños que pesen 15 kg o más pueden tragar lo itonavir en niños (de 3 a 17 años y con un peso mínim de administrarse on ritonavir y con alimentos 10 arunavir comprimidos/ritonavir se basan en los siguien 17 años que nablan recibido tratamiento previo y que mos necibido tratamiento previo. años que no habian recibido tratamiento previo y que mos necibido tratamiento previo. años que no habian recibido tratamiento previo y que mos necibido tratamiento previo en niños en el sa 1 años qu el llevó a cabo ningún enasyo clínico para recopiar datos se no la recibido tratamiento previo o en niños en el sa 1 años qu el llevó a cabo ningún enasyo clínico para recopiar datos se no internacione en niños en el se administració na har recibido tratamiento previo o en niños en el si har recibido tratamiento oral con Darunavir comprimidos seguin la seo mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo Formulación: Darunavir comprimidos ten recibido tratamiento previo con al menor de la comprimidos seguin la seo mínimo de 15 kg que no han recibido tratamiento previo Formulación: Darunavir comprimidos Dosis: de comprimidos seguin la seo mínimo de 15 kg que han arecibido tratamiento previo tratamiento oral con Darunavir comprimidos seguin la recibido tratamiento previo rir v111, v321, L331, H371, L1510, L154M, L154L, T478, L769, I an recibido tratamiento previo rir v111, v321, L331, H371, L1510, L154M, L154L, L778, I an recibido tratamiento previo rir v111, v321, L331, H371, L1510, L154M, L154L, L778, I an recibido tratamiento previo rir v111, v321, L331, H371, L1510, L154M, L154L, L778, I an deterioro hepático leve o moderado. No se dispone de d no se se conceinado se con para la decentra de la contra de la cont	ipico. No obstante, si el análisis genotópico no es viable, se recomienda la administración de Darunavir reprintidos, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones de disei recordina de disei recordinados. Si hay aljuma deta de que un niño pueda tragar los comprimidos, diberá considerarse os el 10 kg) se basa en el peso corporal (véanse las tabilas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosis tectores: Tracon exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad subtracion exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad subtracion exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad subtracion exposiciones plasmáticas al darunavir iminiares em comparación con adultos que no potre exposiciones plasmáticas al darunavir iminiares em comparación con adultos que no potre exposicione y seguridad, las exposiciones previstas a parir de la administración uma vez al dis el termo dos veces el dis perio dispues de production subtración perio y no presenta sustificaciones sociadas a resistencia al darunavir invitar en la comparación de la harmanización de la desenvación de la desenvaci
orimidos (rationales anitarios deben prestar especial a la Miniso (de 3 et a) rationales sanitarios deben prestar especial profesionales sanitarios deben prestar especial profesionales sanitarios deben prestar especial profesionales anitarios deben prestar especial profesionales and de contransia comparinidos de de refutirar Darunavir comparinidos deben de utilizar Darunavir comparinidos deben de utilizar Darunavir comparinidos deben de utilizar Darunavir comparinidos des comendaciones de de barunavir comparinidos des insistración dos veces al dis contransia de de un manarizario de la mistración dos veces al dis con resultados de ou mesayos en niños de 3 a 1 minitares en comparación con adultos que nabala ministración una veza didis con resultados de un modelo y una simulación di ministración una veza didis con resultados de un modelo y una simulación de sul minitares en comparación con adultos que no halo os resultados de un modelo y una simulación de sul ministración una veza didis con un peso minima de 15 kg pueden recil abla 2: Dosis recomendadas en niños que no se con un peso minima de 15 kg pueden recil abla 2: Dosis recomendada en niños con un peso cor un peso minima de 15 kg pueden recil abla 2: Dosis recomendada en niños con un peso cor un peso corporal (kg) Itayor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg layor o igual a 15 kg pero menor de 30 kg layor o igual a 40 kg usustituciones acoidadas a resistencia al darunavimendaciones de administración en niños que ha usustituciones acoidadas a resistencia al darunavimendaciones de administración en niños que ha usustituciones acoidadas a resistencia al darunavimendaciones de administración en niños que ha usustituciones acoidadas a resistencia al darunavimendaciones de comparinidos consistes en comparinidos consistes en comparinidos con un peso corporal (kg) Dispor o igual a 40 kg usustituciones con minimo de 15 kg pueden recil abla 3: Dosis recomendada en niños con un peso comparinidos con de la contración de la contración de la contración de la contración de	eiento con antirretrovirales se recomienda un análisis geno tención a la selección exacta de la dissi de Darunavir con de medicación, así como la posibilidas de administrar un sisa apropiada de su como la posibilidas de administrar un sisa apropiada de su como la posibilidas de administrar un sisa propiada de su como la posibilidas de administrar un sisa propiada de su como la como de la como	ipico. No obstante, si el analisis genotópico no es viable, se recomienda la administración de Durunavir reprintience, a la interpretación correcta de la receta y a la información de dispensación e instrucciones de disei excessó o insuficiente al paciente. an dire los nacións de supe corporal (ly discha dosta no debe ser imayor que la dosta instrucciones and internaciones. Si hay alguna deda de que un niño pueda tragar los comprimidos, deberá considerarse os el 10 (los) se basa en el peso corporal (véanse las tabilas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosta tento esta de la considerarse con el 10 (los) se basa en el peso corporal (véanse las tabilas 2 y 3) y no debe ser superior a la dosta tentores: tracon exposiciones plasmáticas al darunavir, tasas de respuesta virológica y perfiles de seguridad aviranos exposiciones plasmáticas al darunavir similares em comparación con adultos que no pobre exposiciones plasmáticas al darunavir similares em comparación con adultos que no pobre exposiciones plasmáticas al darunavir similares em comparación con adultos que no pobre exposicione y seguridad, las exposiciones previstas a parior de la administración uma vez al dis el termo dos veces el dis la receita de la darunavir la del se dismondo exposición perior de la proprieta de la darunavir la del se dismondo exposición perior de la proprieta de la darunavir la del se dismondo exposición perior de la comparación con adultos que no pobre exposición y seguridad, las exposiciones previstas a partir de la administración al darunavir la del se del has receivos perior de la comparación de la darunavir la del se del has receivos perior de la del proprieta de la darunavir la del darunavir la del la darunavir la darunavir la darunavir la darunavir la dar

Ante la aparicion o emperatmento de una distunción nepatica (includa elevación cinicidante significante de la capación o hepatomegalia) en pacientes en tratamiento con Ziruna viscura, outor del higado a la palapación o hepatomegalia) en pacientes en tratamiento con Ziruna viscura, outor del higado a la palapación o hepatomegalia) en pacientes en tratamiento comprimidos/ritonavir debe considerarse la interrupción temporal o la suspensión definitiva del tratamiento.
5.3 Reacciones cutáneas graves
Durante el programa de desarrollo clinico (n = 3063), se han comunicado casos de reacciones cutáneas graves, acompañadas en ocasiones de fiebre, elevaciones de las transaminasas o ambas, en el 0.4 % de los pacientes. Rara vez (tracuencia interior al 7%), se describeno no casos de sindrome de Stevents-Johnson durante el programa. Durante la experiencia poscomercialización e han notificado neredissis epidermica focaci, examiena medicamentos con ecsionálita y siniomas sistémicos, así como pustuloise seutralentos generalizada aguda. Suspenia inmediatamente la administración de Darunavir comprimidos/ritonavir si aparecen signos o sinitomas de reacciones cutáneas graves, tales como erupción cutánea intensa o erupción cutánea que curse con fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, vesículas, lesiones bucales, conjuntivis, hepatidas o ecsinofilias.
Se produje erupción cutánes (todos los grados, con independencia de la causalidad) en el 10,3 % de los pacientes tratados con Darunavir comprimidos/ritonavir (véase también Reacciones adversas [6]). Estos casos fueron, en su mayoría, de leves a moderados y a menudo se produjeron en las cuatro primeras semans del tratamiento y se resolvieron al continuar con la administración del tratamiento. La tasa de suspensión del tratamiento debido a erupción cutánea en pacientes que recibian Darunavir comprimidos/ritonavir fue del 0,5 %.
La entpolión cutánea se produjo com mayor frecuencia en los pacientes que ya habian recibido tratamiento previamente y que estaba recibiendo Barunavir comprimidos/ritonavir - nª telegravir, en comparación con los pacientes en tratamiento con Darnavir comprimidos/ritonavir sin altegravir o con raltegravir o con ralteg
5.4 Alergia a las sulfamidas
El darunavir contiene un grupo sulfamida. Darunavir comprimidos debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas. En estudios clínicos con Darunavir comprimidos/ritonavir, la incidencia e intensidad de las erupciones cutáneas fue similar en pacientes con o sin antecedentes de alergia a las sulfamidas.
5.5 Riesgo de reacciones adversas graves por interacciones con otros medicamentos
El inicio del tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, un inhibidor de la isoenzima CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por dicha isoenzima CYP3A o el linicio del tratamiento con medicamentos metabolizados por i disenzima CYP3A o el nicio del tratamiento con medicamentos metabolizados por dicha isoenzima. El inicio del tratamiento com medicamentos que inhiben o inducen la isoenzima CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmisticas de los medicamentos metabolizados por dicha isoenzima. El inicio del tratamiento con medicamentos que inhiben o inducen la isoenzima CYP3A puede incrementar o reducir las concentraciones de Darunavir comprimidos/ritonavir, respectivamente. Estas interacciones pueden ocasionar:
Reacciones adversas clínicamente significativas que posiblemente provoquen episodios graves, potencialmente mortales o mortales por exposiciones mayores de los medicamentos concomitantes.
 Reacciones adversas clínicamente significativas por exposiciones mayores a Darunavir comprimidos/ritonavir.
 Pérdida del efecto terapéutico de Darunavir comprimidos/ritonavir y posible aparición de resistencia.
Considires en la tabla 9 los pasos para prevenir o tratar estas posibles interacciones farmacológicas significativas conocidas, includidas las recomendaciones de administración (véase Interacciones con otros mediciamentos T)). Condireir la positionidad de que se productar interacciones con otros mediciamentos antes y durante el tratamiento com participante de l'administrativa productario interacciones con otros mediciamentos antes y durante el tratamiento com participante de l'administrativa durante el tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir y vigile la aparición de reacciones adversas asociadas a los fármacos concomitantes (véase Contraindicaciones [4] e Interacciones con otros mediciamentos (77).
5.6 Diabetes mellitus/hiperglucemia
Se han notificado primera aparición de diabetes melitus, empeoramiento de la diabetes melitus preceistente e hiperquicemia durante la farmacovigilancia en pacientes infectados por el VIH en tratamiento con inhibidores de la protesas (IP). Algunos pacientes neceistarion comezara un tratamiento a ojustario a hopojucemiantes para el tratamiento de estos acontecimientos. En algunos casos se produjo ectoacidosis diabetia. En algunos casos la hiperquicemia persistió en los pacientes que suspendieron el tratamiento con el IP. Como estos acontecimientos se comunicaron voluntariamente durante la práctica cinicina, on se puede estimar in a frecuencian a les ha determinado la relación causal entre el tratamiento con IP y estos acontecimientos se comunicaron voluntariamente durante la práctica cinicina, on se puede estimar in a frecuencian a les ha determinado la relación causal entre de l'attamiento con IP y estos acontecimientos.
5.7 Redistribución adiposa
En pacientes con tratamiento antirretroviral se ha observado redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluida obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical (cuello de bisonte), pérdida de grasa

También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como enfermedad de Graves, polimiositis y sindrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmunitaria; no obstante, el momento de su aparticion es más variable y pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento antirretroviral.
5.9 Hemofilia
Se han notificado aumentos de las hemorragias, incluidos hematomas cutáneos espontáneos y hemartros en pacientes con hemofília de tipo A y B tratados con IP. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos notificados el tratamiento con IP y estos episodios.
5.10 Resistance/Cross-Resistance
Como la posibilidad de resistencia cruzada al VIH entre los IP no se ha estudiado de forma exhaustiva en pacientes tratados con Darunavir comprimidos/ritonavir, se desconoce el efecto que tendrá el tratamiento con Darunavir comprimidos en la actividad de los IP administrados con posterioridad (véase Microbiología [12.4]).
5.11 Niños
No administre Darunavir comprimidos/ritonavir a niños menores de 3 años debido a la toxicidad y mortalidad observadas en crías de ratas a las que se administró darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los 23 a 26 días de vida (véase Uso en poblaciones especiales [8.1 y 8.4], Farmacología clínica [12.3] y Toxicología preclínica [13.2]).
6 REACCIONES ADVERSAS
El perfil general de seguridad de Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y de Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día se basa en ensayos clínicos y datos de farmacovigilancia y concuerda con los datos que se presentan a continuación.
Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínico.

enasyos clinicos de otro tirmaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Debido a la necesidad de administrar Durunavir comprimidos de forma concomitante con ritonavir, consúltese en la ficha técnica del ritonavir las reacciones adversas asociadas al ritonavir.

5. EXPERIENCIA DERIVIADA DE EXPENSOS CLINICOS: ADULTOS SIN TRATA/MENTO PREVIO

Estudio TMC114-C211

Estudio TMC114-C21

Estudio

En la tabla 5 y en el texto debajo de dicha tabla se presentan las RAM a Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día de intensidad al menos moderada (superior o igual al grado 2) en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no habian recibido previamente tratamiento con antirretrovirales.

	Estudio aleatorizado TMC114-C211			
Clase de órgano, aparato o sistema, érmino preferente, %	Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC N = 343	Lopinavir/ritonavir 80/200 mg al dia + TDF/FTC N = 346		
Frastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal	6%	6%		
Diarrea	9%	16%		
Náuseas	4%	4%		
Vómitos	2%	4%		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administr	ación			
Fatiga	< 1%	3%		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Anorexia	2%	< 1%		
Frastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7%	6%		
Trastornos de la piet y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea	6%	7%		

Reacciones adversas menos frecuentes
A continuación se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento de intensidad al menos moderada (grado mayor o igual a 2) que se produjeron
nenos del 2 % de los pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con antirretrovirales que estaban recibiendo darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg úna vez al día:
Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda, dispepsia, flatulencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia
Trastornos hepatobiliares: hepatitis aguda (p. Ej., hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad)
Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad (al fármaco), síndrome de reconstitución inmunitaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: diabetes mellitus
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, osteonecrosis
Trastornos psiquiátricos: sueños anormales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, prurito, síndrome de stevens-johnson, urticaria
Alteraciones analíticas:

		T	
		Estudio aleatorizado TMC114-C211	
Término preferente para el parámetro analítico %	Límite	Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día + TDF/FTC
Bioquímica			
Alanina-aminotransferasa			
Grado 2	De > 2,5 a ≤ 5 X LSN	9%	9%
Grado 3	De > 5 a ≤ 10 × LSN	3%	3%
Grado 4	> 10 X LSN	< 1%	3%
Aspartato-aminotransferasa			
Grado 2	De > 2,5 a ≤ 5 × LSN	7%	10%
Grado 3	De > 5 a ≤ 10 × LSN	4%	2%
Grado 4	> 10 × LSN	1%	3%
Fosfatasa alcalina			
Grado 2	De > 2,5 a ≤ 5 × LSN	1%	1%
Grado 3	De > 5 a ≤ 10 × LSN	0%	< 1%
Grado 4	> 10 × LSN	0%	0%
Hiperbilirrubinemia			
Grado 2	De > 1,5 a ≤ 2,5 × LSN	< 1%	5%
Grado 3	De > 2.5 a ≤ 5 × LSN	< 1%	< 1%
Grado 4	> 5 X LSN	0%	0%
Triglicéridos			
Grado 2	5,65-8,48 mmol/l 500-750 mg/dl	3%	10%
Grado 3	8,49-13,56 mmol/l 751-1200 mg/dl	2%	5%
Grado 4	> 13,56 mmol/l > 1200 mg/dl	1%	1%
Colesterol total			
Grado 2	6,20-7,77 mmol/l	23%	27%
Grado 3	240-300 mg/dl > 7,77 mmol/l > 300 mg/dl	1%	5%
Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad	> 000 mg/ui		
Grado 2	4,13-4,90 mmol/l 160-190 mg/dl	14%	12%
Grado 3	≥ 4,91 mmol/l ≥ 191 mg/dl	9%	6%
Hiperglucemia			
Grado 2	6,95-13,88 mmol/l 126-250 mg/dl	11%	10%
Grado 3	13,89-27,75 mmol/l 251-500 mg/dl	1%	<1%
Grado 4	> 27,75 mmol/l > 500 mg/dl	0%	0%
Lipasa pancreática			
Grado 2	De > 1,5 a ≤ 3 × LSN	3%	2%
Grado 3	De > 3 a ≤ 5 × LSN	< 1%	1%
Grado 4	> 5 X LSN	0%	< 1%
Amilasa pancreática			
Grado 2	De > 1,5 a ≤ 2 × LSN	5%	2%
Grado 3	De > 2 a ≤ 5 × LSN	5%	4%
Grado 4	> 5 X LSN	0%	< 1%

6.2 Experiencia derivada de ensayos clínicos: adultos tratados previamente Estudio TMC114-C214		
* Los datos del grado 4 no son aplicables en la escala de clasificación de la <i>Division of AIDS</i>		
FTC = emtricitabina		
TDF = fumarato de disoproxilo de tenofovir		

Le evaluación de la seguridad se basa en todos los datos de seguridad del ensayo en fase III TMC114-C214 en el que se comparó Darunavir comprimidos/ritonavir 6000/100 mg dos veces al día con lopinavir/ritonavir 4001/00 mg dos veces al día en 595 pacientes del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 6000/100 mg dos veces al día en 595 pacientes del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 6000/100 mg dos veces al día vece al día y en el grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 6000/100 mg dos veces al día vece de 30,7 % de las pacientes del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 6000/100 mg dos veces al día tue leva 80,7 % de los pacientes del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 6000/100 mg dos veces al día tue leva 6,7 % de los pacientes del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 6000/100 mg dos veces al día tue leva 6,7 % de los pacientes del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 6000/100 mg dos veces al día on a limenos una intensidad moderada (superior o igual al grado 2) fueron diarrea, náuseas, erupción cutánea, dolor abdominal y vómitos. El 4,7 % de los pacientes del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir suspendió el tratamiento debido a RAM. En la tabla 7 y en el texto debajo de dicha tabla se presentan las RAM a Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día de intensidad al menos moderada (superior o igual al grado 2) en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que habían recibido previamente tratamiento con antirretrovirales. Tabla 7; Diversas reacciones adversas a Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día* de intensidad al menos moderada (grado > 2) que se produjeron en > 2 % de los pacientes adultos

	Estudio aleatorizado TMC114-C214		
Clase de órgano, aparato o sistema, término preterente, %	Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TFO N = 298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + TFO	
Trastornos gastrointestinales		N = 297	
Distensión abdominal	2%	< 1%	
Dolor abdominal	6%	3 %	
Diarrea	14%	20%	
Dispepsia	2%	1%	
Náuseas	7%	6 %	
Vómitos	5%	3 %	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Astenia	3%	1 %	
Fatiga	2%	1 %	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Anorexia	2%	2 %	
Diabetes mellitus	2%	< 1%	
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	3%	3 %	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	7%	3%	

TFO= tratamiento de fondo optimizado *Excluidas las alteraciones analíticas notificadas como RAM

Reacciones adversas menos frecuentes

A continuación se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento de intensidad al menos modenada (grado mayor o igual a 2) que se produjeron en menos del 2% de los pacientes que habitan recibido previamente antirretrovirales que estaban en tratamiento con Darunavir comprimidos/intonavir 600/100 mg dos veces al día:

Trastomos gastrointestinales pancreatitis apuda, fitulencia

Trastomos gastrointestinales pancreatitis apuda, fitulencia

Trastomos gastrointestinales pancreatitis apuda, fitulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, urticaria En la tabla 8 se presentan diversas alteraciones analíticas de grado 2 a 4 que constituyen un empeoramiento respecto a los valores iniciales observado en pacientes adultos que habían recibido previamente antiretovinales y que estaban en tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día.

	Estudio aleatorizado TMC114-C214		
Término preferente para el parámetro analítico, %	Límite	Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TFO	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + TFO
Bioquímica		-	
Alanina-aminotransferasa			
Grado 2	De > 2,5 a ≤ 5 × LSN	7%	5 %
Grado 3	De > 5 a ≤ 10 × LSN	2%	2 %
Grado 4	> 10 × LSN	1%	2%
Aspartato-aminotransferasa			
Grado 2	De > 2,5 a ≤ 5 × LSN	6%	6 %
Grado 3	De > 5 a ≤ 10 × LSN	2%	2 %
Grado 4	> 10 × LSN	< 1%	2 %
Fosfatasa alcalina			
Grado 2	De > 2,5 a ≤ 5 × LSN	< 1%	0 %
Grado 3	De > 5 a ≤ 10 × LSN	< 1%	< 1%
Grado 4	> 10 X LSN	0%	0 %
Hiperbilirrubinemia			
Grado 2	De > 1,5 a ≤ 2,5 × LSN	< 1%	2 %
Grado 3	De > 2,5 a ≤ 5 × LSN	< 1%	< 1%
Grado 4	> 5 X LSN	< 1%	0 %
Triglicéridos			
Grado 2	5,65-8,48 mmol/l 500-750 mg/dl	10%	11%
Grado 3	8,49-13,56 mmol/l 751-1200 mg/dl	7%	10%
Grado 4	> 13,56 mmol/l > 1200 mg/dl	3%	6 %
Colesterol total			
Grado 2	6,20-7,77 mmol/l 240-300 mg/dl	25%	23%
Grado 3	> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl	10%	14%
Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad			
Grado 2	4,13-4,90 mmol/l 160-190 mg/dl	14%	14%
Grado 3	≥ 4.91 mmol/l ≥ 191 mg/dl	8%	9%
Hiperglucemia			
Grado 2	6,95-13,88 mmol/l 126-250 mg/dl	10%	11%
Grado 3	13,89-27,75 mmol/l 251-500 mg/dl	1%	< 1%
Grado 4	> 27,75 mmol/l > 500 mg/dl	< 1%	0%

Lipasa pancreática			
Grado 2	De > 1,5 a ≤ 3 × LSN	3%	4%
Grade 3	De > 3 a ≤ 5 × LSN	2%	< 1%
Grade 4	> 5 × LSN	< 1%	0%
Amilasa pancreática			
Grado 2	De > 1,5 a ≤ 2 × LSN	6%	7%
Grado 3	De > 2 a ≤ 5 × LSN	7%	3%
Grado 4	> 5 × LSN	0%	0%
6.3 RAM graves Las siguientes RAM graves de intensidad aguda, pancreatitis aguda, anorexia, aster inmunitaria, aumento de las lipoproteínas 6.4 Pacientes coinfectados por el virus		sáticas, erupción cutánea, síndrome de Steve	ns-Johnson y vómitos.
En pacientes cointectados por el virus de la hepatitis 8 o C en tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, la incidencia de acontecimientos adversos y alteraciones en la bioquímica clínica no flue ma en los pacientes en tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir que no estaban coinfectados, salvo por una elevación de las enzimas hepáticas (véase Advertencias y precauciones (5.2)). La exposic farmacocientecia en pacientes coinfectados bue similar a la observada en pacientes sin coinfectados.			
de 20 kg infectados por el VIH-1 que habí VIH-1 que habían recibido previamente tra recibido tratamiento previo con antirretro administración de Darunavir comprimidos	inices: milios udiade en combinación con otros antirretrovirales en tres en recibio anteriormente tratamiento antirretroviral; el entamiento antirretroviral; y el estudio 1 MUI 14-2020, el circles: En los ensayos 1 MUI 14-021 y C228 se evaluto la princianir una veza di dia dia /desa los en poblaciones princianir una veza di dia dia /desa los en poblaciones. RAM en niños tueron similares a los observados en adulto	dio TMC114-C228, en el que se incluyó a 21 ue se incluyó a 12 niños de 12 a 17 años y ur Iministración de Darunavir comprimidos/rito Iciales [8.4] y Estudios clínicos [14.4]).	niños de 3 a 5 años y un peso mínimo de 10 kg infectado
	e/ritonavir (todos los grados, con una incidencia mayor a i	ual al 2 %) fuaran vámitos (12 %), diarros (11 %) dolor abdominal (10 %) cafalas (0 %) arunaión a

Las siguientes RAM graves de intensidad como mínimo moderada (de grado igual o mayor que 2) se produjeron en los estudios en fase Il by III con Darmavir comprimidosriônoavir, dolor abdominal, hepatitis aguida, panoreatitis aguida, anorexia, astenia, diabetes mellitus, diarrea, fatiga, cetalea, elevación de las enzimas hepáticas, hipercoles, hipercoleriama, hipertrigliceridemia, sindrome de reconstitución immunitaria, aumento de las lipoproteinas de baja densidad, naluseas, elevación de las enzimas panoreáticas, erupción cutánea, sindrome de Stevens-Johnson y vómitos.
6.4 Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C
En pacientes cointectados por el virus de la hepatitis B o C en tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, la incidencia de acontecimientos adversos y alteraciones en la bioquímica clínica no fue mayor que en los pacientes en tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir que no estaban coinfectados, salvo por una elevación de las enzimas hepáticas (véase Advertencias y precauciones [5.2]). La exposición farmacocinética en pacientes coinfectados fue similar la el observada en pacientes inicultarios.
6.5 Experiencia derivada de ensayos clínicos: niños
Darunavir comprimidos/ritonavir se ha estudiado en combinación con otros antirretrovirales en tres ensayos en fase II: el estudio TMC114-C212, en el que se incluyó a 80 miños de 6 a 17 años y un peso mínimo de 20 kg infectados por el VIH-1 que habian recibido anteriormente tratamiento antirretroviral; el estudio TMC114-C220, en el que se incluyó a 1 niños de 2 a 1 niños de 10 kg infectados por el VIH-1 que habian recibido previamente tratamiento antirretroviral; y el estudio TMC114-C220, en el que se incluyó a 12 niños de 12 a 1 niños de 10 kg infectados por el VIH-1 que no habian recibido tratamiento previo con antirretrovirales. En los ensayos TMC114-C220 y 222 se evaluó la administración de Darunavir comprimidos/ritonavir dos veces al día y en el ensayo TMC114-C230 se evaluó la administración de Darunavir comprimidos/ritonavir una extra día día de/exes Los en en poblaciones especiales (8.4) y Estudios clínicos 114. Estudios
La frecuencia, el tipo y la intensidad de las RAM en niños fueron similares a los observados en adultos.
Estudio TMC114-C212
Las RAM clinicas a Darunavir comprimidos/ritonavir (todos los grados, con una incidencia mayor o igual al 3 %) fueron vómitos (13 %), diarrea (11 %), dolor abdominal (10 %), cefalea (9 %), erupción cutánea (5 %), náuseas (4 %) y fatiga (3 %).
Las alteraciones analíticas de grado 3 o 4 fueron elevación de la ALT (grado 3: 3 %; grado 4: 1 %), elevación de la AST (grado 3: 1 %), elevación de la amilasa pancreática (grado 3: 4 %; grado 4: 1 %), elevación

arteraciones analiticas de grado 3 o 4 tueron elevación de la ALT (grado 3: 3 %; grado 4: 1 %), elevación de la AST (grado 3: 1 %), elevación de la amilasa pancreática (grado 3: 4 %; grado 4: 1 %), elevación de la SLDL (grado 3: 3 %). RAM clínicas a Darunavir comprimidos/ritonavir (todos los grados, con una incidencia mayor o igual al 5 %) fueron diarrea (24 %), vómitos (19 %) y erupción cutánea (19 %), dolor abdominal (5 %) y anorexia ubo alteraciones analíticas de grados 3 o 4 consideradas RAM en este estudio. ARM clinicas a Darunavir comprimidos/ritonavir (todos los grados, con una incidencia mayor o igual al 3 %) fueron vómitos (33 %), náuseas (25 %), diarrea (16,7 %), dolor abdominal (6,3 %), disminución apetito (6,3 %), prunto (6,3 %) y erupción cutánea (8,3 %). s RAM clinicas a Darunavir comprimidos/ritonavir (todos los grados, con una incidencia mayor o igual al 3 %) fueron vómitos (33 %), näuseas (25 %), diarrea (16,7 %), dolor abdominal (8,3 %), disminución lapetito (8,3 %), prunto (8,3 %) y erupción cutánea (8,3 %). No hubo alteraciones analíticas de grados 3 o 4 consideradas RAM en este estudio

6 Experiencia poscomercialización
rante el uso posterior a la autorización de Darunavir comprimidos se han indicado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como estas reacciones se comunican voluntariamente en una población
tamaño desconoción, on siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al farmaco. ha notificado redistribución adiposa.
ra vez se ha notificado radiomilidissi (asociada a la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA-reductasa con Darunavir comprimidos/ritonavir).
emás, se han describe ne rarna oscasiones casos de necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa generalizada aguda y exantema medicamentoso con ecsinofilia y sintomas sistémicos INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

se también Contraindicaciones (4) y Farmacología clínica (12.3).

Potencial de Dannavir comprimidos/ritonavir para alectar a otros medicamentos

unavir comprimidos administrados de inma concentantes loren ritonavir es un inhibidor de las isotormas CYP3A y CYP2D6. La administración concomitante de Darunavir comprimidos y de ritonavir con fármacos

abolizados principalmente por las isotormas CYP3A y CYP2D6 puede originar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo que podría incrementar o prolongar su efecto terapéutico y

acontecimientos adversos (véase à la dato 93.) a condecimientos adversos (vesse la tabla 9).

2 Polencial de dross mediciamentos para alectira al darunavir
darunavir y el ritonavir son metabolizados por la isoenzima CVP3A. Es de esperar que los fármacos que inducen la actividad de la isoenzima CVP3A incrementen el aclaramiento del darunavir y del ritonavir, lo
se a traduce en concentraciones plasmaticas memores de estos dos fármacos. La administración, concomitante de darunavir y ritonavir con otros fármacos que inhiben la CVP3A puede reducir el aclaramiento
se a traduce en concentraciones plasmaticas memores de restos dos fármacos. La administración, concomitante de darunavir y ritonavir con otros fármacos que inhiben la CVP3A puede reducir el aclaramiento

del darunavir y del ritonavir y puede incrementar sus concentraciones plasmaticas (véase la tabla 9).			
7.3 Interacciones con medicamentos confirmadas y otras posiblemente significativas			
En la tabla 9 se recogen recomendaciones de administración en las que se tienen en cuenta las interacciones de otros medicamentos con Darunavir comprimidos/ritonavir. Estas recomendaciones se basan bien en estudios de interacción farmacológica, o bien en interacciones previstas debido a la magnitud prevista de la interacción y la posibilidad de que se produzcan acontecimientos adversos graves o pérdida de la eficacia.			
Tabla 9: Interacciones con medicamentos confirmad farmacológica o de una interacción prevista (véase F	as y otras posiblemente significativas: pueden recomen armacología clínica [12.3] para obtener información sobr	darse modificaciones de la dosis o del tratamiento en función de estudios de interacción e la magnitud de la interacción, tablas 12 y 13)	
Clase del fármaco Concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir o del fármaco administrado de forma concomitante	Comentario clínico	
Fármacos antivirales contra el VIH-1: inhibidores nu	cleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI)		
didanosina	⇔del darunavir ⇔de la didanosina	La didanosina debe administrarse una hora antes o dos horas después de Darunavir comprimidos/ritonavir (que se administran con alimentos).	
Fármacos antivirales contra el VIH-1: inhibidores de la proteasa (IP) del VIH			
indinavir (la pauta de referencia para el indinavir era de indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día.)	↑ del darunavir ↑ del indinavir	No se ha establecido la dosis apropiada de indinavir en combinación con Darunavir comprimidos/ritonavir.	
lopinavir/ritonavir	↓ del darunavir ↔ del lopinavir	No se han establecido dosis apropiadas de las combinaciones. Por ello no se recomienda la administración concomitante del lopinavir/ritonavir y de Darunavir comprimidos, con o sin ritonavir.	
saquinavir	↓ del darunavir ↔ del saquinavir	No se han establecido dosis apropiadas de las combinaciones. Por ello no se recomienda la administración concomitante del saquinavir y de Darunavir comprimidos, con o sin ritonavir.	
Fármacos antivirales contra el VIH-1: antagonistas del correceptor CCR5:			
maraviroc	↑ del maraviroc	Las concentraciones de maraviroc aumentan cuando este fármaco se administra de forma concomitante con Darunavir comprimidos/ritonavir. Cuando se utiliza en combinación con Darunavir comprimidos/ritonavir, la dosis de maraviroc debe ser de 150 mg dos veces al día.	
Otros fármacos	·		
Antiarrítmicos:	↑ de los antiarrítmicos	Las concentraciones de estos fármacos pueden aumentar cuando se administran de forma	

farmacológica o de una interacción prevista (véase	Farmacología clínica [12.3] para obtener información sob	re la magnitud de la interacción, tablas 12 y 13)
Clase del fármaco Concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir o del fármaco administrado de forma concomitante	Comentario clínico
Fármacos antivirales contra el VIH-1: inhibidores no didanosina		La didanosina debe administrarse una hora antes o dos horas después de Darunau
Fármacos antivirales contra el VIH-1: inhibidores d		La didanosina debe administrarse una hora antes o dos horas después de Darunav comprimidos/ritonavir (que se administran con alimentos).
indinavir (la pauta de referencia para el indinavir era de indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día.)	↑ del darunavir ↑ del indinavir	No se ha establecido la dosis apropiada de indinavir en combinación con Darunav comprimidos/ritonavir.
lopinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces ai dia.)	↓ del darunavir ↔ del lopinavir	No se han establecido dosis apropiadas de las combinaciones. Por ello no se recomienda administración concomitante del lopinavir/ritonavir y de Darunavir comprimidos, con o s
aquinavir	↓ del darunavir ↔ del saquinavir	ritonavir. No se han establecido dosis apropiadas de las combinaciones. Por ello no se recomienda
- -ármacos antivirales contra el VIH-1: antagonistas		administración concomitante del saquinavir y de Darunavir comprimidos, con o sin ritonav
maraviroc	↑ del maraviroc	Las concentraciones de maraviroc aumentan cuando este fármaco se administra de forn concomitante con Darunavir comprimidos/ritonavir. Cuando se utiliza en combinación cu Darunavir comprimidos/ritonavir, la dosis de maraviroc debe ser de 150 mg dos veces al d
Otros fármacos Intiarrítmicos:	↑ de los antiarrítmicos	
z.g. sepridil, docaine (systemic), quinidine, milodarone, lecainide,		Las concentraciones de estos fármacos pueden aumentar cuando se administran de forr concomilante con Darunavir comprimidos/frinosur; Debe procederes con precaución y recomienda vigilar la concentración terapéutica, si es posible, de los antiarritmicos cuando administran de forma concomitante con Darunavir comprimidos/ritonav
ropafenone ligoxin	↑ de la digoxina	En un principio debe recetarse la dosis mínima de digoxina. Las concentraciones séricas digoxina deben vigilarse y utilizarse para el ajuste de la dosis de este fármaco a fin de obten el efecto clínico deseado.
ntibacteriano: aritromicina		No se necerita ringún ajuste de la dosis de la combinación en pacientes con función rer normal. En places con deterior renal debe considerarse la realización de los siguient que tente de dosis: - En pacientes con O _{CP} de 30-00 m/mina, la dosis de la calaritmomica debe reducirse un 75' - En pacientes con Cl _{CC} < 30 m/min, la dosis de la claritromicina debe reducirse un 75'
inticoagulante: varfarina	↓ de la warfarina ↔ del darunavir	Las concentraciones de la warfarina disminuyen cuando este fármaco se administra de forma concomitante con Darunavir comprimidos/ritonavir. Se recomienda controlar el índice internacion normalizado (IIN) cuando se combina warfarina con Darunavir comprimidos/ritonavir.
ntiepiléptico: arbamazepina		No es necesario ajustar la dosis de darunavir/ritonavir ni de carbamazepina cuando se inicia administración concomitante de estos s'armacos. Se recomienda la vigilancia cilinica de la concentraciones de carbamazepina y el ajuste de la dosis para lograr la respuesta clínica desead
Antiepiléptico:		
enobarbital, enitoína	↓ de la renitoina ↓ del fenobarbital	La administración concomitante de Darunavir comprimidos/ritonavir puede causar una disminucio de las concentraciones en situación de equilibrio de fenitolina y de fenobarbital. Deben vigilar las concentraciones de fenitolina y de fenobarbital cuando se administran de forma concomitan con Darunavir comprimidos/ritonavir.
ntidepresivo: razodona, esipramina	↑ de la trazodona, ↑ de la desipramina	El uso concomitante de la trazodona o la desipramina con Darunavir comprimidos/ritonav puede incrementar las concentraciones plasmáticas de trazodona o desipramina, lo que puez desencaderar reacciones adversas tales como náuseas, mareo, hipotensión y sínope. Si administra trazodona o desipramina con Darunavir comprimidos/ritonavir, debe hacerse co prezaución y considerarse una reducción de la dosis de trazodona o desipramin
Antifungicos: cetaconazol, traconazol, roriconazol	↑del ketoconazol ↑ del darunari ↑ del itraconazol (no estudiado) ↓ del voriconazol (no estudiado)	El ketoconazol y el Iraconazol son inhibidores potentes, así como sustratos, de la isoerair OVPAS. El uso sistemico concomitante de ketoconazo, la fraconazol y damaráviritonav pre incrementar las concentraciones plasmáticas de darunavir. Las concentraciones plasmáticas de leteconazo o de fraconazol pueden verse incrementad, en presencia del darunaviritonavir. Cuando es necesario administratos concomitantemente concentraciones plasmáticas de devoriconazol preden verse reducidas en presencia darunaviritonavir. No debe administrares verioconazol a pacientes que rechan darunaviritonava a menos que una evaluación de la relación riesgo-cheneficio justifique su una menos que una evaluación de la relación riesgo-cheneficio justifique su una concentracione.
Antigotoso: Colchicina	† de la colchicina	Tratamiento de las crisis de gota, administración concomitante de colchicina en pacientes tratamiento con Darunavir comprimidos/rincavir 0,6 mg (comprimido) x 1 dosás, segui so una major comprimido procesario (a) de comprimido) x 1 dosás, segui so una major comprimido y 1 mon después. Esta misma handa de tratamiento debe repetir de concomitante de colchicina en pacientes tratamiento con Darunavir comprimidos/rincavir; si la pauta original era de 0,6 mg dos veces al día, debe ajustarse a 0,3 mg una vez al día la pauta original era de 0,6 mg dos veces al día, debe ajustarse a 0,3 mg cada dos did Tratamiento de la poliserositis familiar recurrente: administración concomitante de colchicio en pacientes en tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir; dosis dialar abrixami de 0,6 mg quede administracis en forma de 0,3 mg dos veces al día costa dialar de 0,3 mg dos veces al día con pacientes en forma de 0,3 mg dos veces al día con pacientes con deterior o renal o hepático no deben recibir colchicina de forma concomitar con Darunavir comprimidos/ritonavir.
Antipalúdicos: artemetero/lumefantrina	↓ del artemetero ↓ de la dihidroartemisinina ↑ de la lumefantrina ↔ del darunavir	La politerapia con Darunavir comprimidos y artemetero o lumenfantrina puede utilizarse s ajustes de la dosis. No obstante, es ta politerapia debe utilizarse con precaución, ya que aumento de la exposición a la lumefantrina puede incrementar el riesgo de prolongación di intervalo QT.
Antimicobacteriano: ifabutina .a pauta de referencia para la rifabutina es 300 mg una rez al día	† del darunavir †de la rifabutina † de la 25-0-desacetilrifabutina	Se recomienda la reducción de la dosis de rifabutina en al menos el 75 % de la dosis habitua que es de 300 mg una vez al día (es decir, una dosis máxima de 150 mg cada dos días). I necesario aumentar la vigillancia para detectar reacciones adversas en pacientes que recibi- esta politerapia y puede ser preciso reducir aún más la dosis de rifabutina.
Antipsicéticos: quetapina	↑ quetiapina	Inicio de Darunavir comprimidos con ritonavir en pacientes que reciben quettapina. Considere la administración de tratamiento antirretroviral alternativo para evitar increment na las exposiciones a la quettapina. Si la administración concornitante es encesaria, reduzca a la quettapina. Consulte en la ficha técnica de la quettapina las recomendaciones sobre vigilancia de reacciones adversas. Inicio de quettapina en pacientes que reciben Darunavir comprimidos con ritonav Consulte en la ficha técnica de la quettapina las recomendaciones sobre vigilancia de reacciones adversas.
Bloqueantes b: p. ej.,	↑ de los bloqueantes β	de la dosis de este medicamento. Debe procederse con precaución y se recomienda la vigilancia clínica de los pacientes. Puet ser necesario reducir la dosis de estos fármacos cuando se administran de forma concomitan
metoprolol, timolol Antagonistas del calcio	↑ de los antagonistas del calcio	con Darunavir comprimidos/ritonavir. Las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio (como el felodigino, el nifedigi
p. ej., telodipino, nitedipino, nicardipino		Las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio (como el feológino, el nidefiginisto de el nicardigino) pueden aumentar cuando se administra Darunavar comprimidos/frionary forma concomitante. Debe procederse con precaución y se recomienda la vigilancia clínica los pacientes.
Corticosteroide: Sistémico: dexametasona	↓ del darunavir	La dexametasona sistémica induce la isoenzima CYP3A, por lo que puede reducir las concentracion plasmáticas de darunavir. Esto puede ocasionar una pérdida de efecto terapéutico de Daruna comprimidos.
Corticosteroide: Inhalado/nasal: fluticasona	↑ de la fluticasona	El uso concomitante de la fluticasona inhalada con Darunavir comprimidos/ritonavir pue incrementar las concentraciones plasmáticas de fluticasona. Deben considerarse otros tratamient alternativos, especialmente en caso de uso prolongado.
Anlagonistas del receptor de la endotelina: bosentán	↑ del bosentán	alternativos, especialmente en caso de uso prioritigato. Administración concomitante del bosentian en pacientes en tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir durante minimo de 10 diss., inicia le administración de bosentian con una pauta de 62,5 mg una vez dia o cada dos diss., en función de la tolerabilidad del paciente. Administración concomitante de Darunavir comprimidos/ritonavir en pacientes en tratamiento Con Dosentian: suspendia el uso de bosentian como mínimo 36 horas antes del inicio del tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos como mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos como mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos como mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos como mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos como mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos como mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos com mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos como mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos como mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos com mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos com mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos com mínimo 10 días desde el comienzo de tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ranscurridos com comientos de comi
Fármacos que actúan directamente contra el virus de la hepatitis C (VHC) Inhibidores de la proteasa NS3-4A: boceprevir, telaprevir	↓ ddel darunavir ↓ del boceprevir ↓ del telaprevir	La administración concomitante de Darunavir comprimidos/ritonavir con boceprevir o telapre ocasionó una disminución de las exposiciones en situación de equilibrio al darunavir y boceprevir o el telaprevir. No se recomienda la administración concomitante de boceprevir o telaprevir con Darunavir comprimidos/ritonavir.
Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa: pravastatina,	↑ de la pravastatina ↑ de la atorvastatina ↑de la rosuvastatina	Ajuste la dosis de atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina con precaución y utilice la dominima necesaría al tiempo que vigila la seguridad. No administre más de 20 mg/día atorvastatina.
atorvastatina, rosuvastatina		
Inmunosupresores: p. ei,. ciclosporina, tacrolimús, sirolimús	†de los inmunosupresores	Las concentraciones de ciclosporina, tarcolimás o sirolimás pueden aumentar cuando administran de forma concomitante con Darunavir comprimidos/ritonavir. Se recomienda vigi la concentración terapética del immunosupresor cuando se administra de forma concomital con Darunavir comprimidos/ritonavir.
snominus Agonista β inhalado salmeterol	↑ del salmeterol	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol con Daruna comprimidos/ritonavir. Esta politerapia puede aumentar el riesgo de reacciones adverse cardiovasculares asociadas al salmeterol, como prolongación del intervalo QT, palpitaciones taquicardía sinusal.
Analgésicos opiáceos/tratamiento de la dependencia de opiáceos: metadona, buprenorfina,	↓ de la metadona ⇔ de la buprenorfina, de la naloxona ↑ de la norbuprenorfina (metabolito)	No es necesario un ajuste de la dosis de la metadona cuando se inicia la administració concomitante de Darunavir comprimidos/ritonavir. No obstante, se recomienda un contro clínico, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de la metadona durante el tratamiento comantenimiento en algunos pacientes.
buprenorfina/naloxona	1	No se necesita ningún ajuste de la dosis de buprenorfina o de la combinació buprenorfina/naxolona cuando se administran de forma concomitante con Darunav

Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa: pravastatina, rosuvastatina	↑ de la pravastatina ↑ de la atorvastatina ↑de la rosuvastatina	Ajuste la dosis de atorvastatina, pravastatina or orsuvastatina con precaución y utilice la dosis mínima necesaria al tiempo que vigita la seguridad. No administre más de 20 mg/día de atorvastatina.
Inmunosupresores: p. ej., ciclosporina, tacrolimús, sirolimús	†de los inmunosupresores	Las concentraciones de ciclosporina, tacrolimús o sirolimús pueden aumentar cuando se administran de forma concomitante con Darunavir comprimidos/ritonavir. Se recomienda vigilar la concentración terapéutica del imunuosupresor cuando se administra de forma concomitante con Darunavir comprimidos/ritonavir.
Agonista β inhalado salmeterol	↑ del salmeterol	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol con Darunavir comprimidos/ritonavir. Esta politerapia puede aumentar el riesgo de reacciones adversas cardiovasculeres asociadas al salmeterol, como prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Analgésicos opiáceos/tratamiento de la dependencia de opiáceos: metadona, buprenorfina,	↓ de la metadona ↔ de la buprenorfina, de la naloxona ↑ de la norbuprenorfina (metabolito)	No es necesario un ajuste de la dosis de la metadona cuando se inicia la administración concomitante de Darunavir comprimidos/rionavir. No obstante, se recomienda un control clínico, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de la metadona durante el tratamiento de mantenimiento en algunos pacientes.
buprenorfina/naloxona		No se necesita ningún ajuste de la dosis de buprenorfina o de la combinación buprenorfina/naxolona cuando se administran de forma concomitante con Darunavir comprimidos/ritonavir. Se recomienda un control clínico en caso de administración concomitante de Darunavir comprimidos/ritonavir con buprenorfina o la combinación buprenorfinavialoxona.
Neurolépticos: p. ej., risperidona, tioridazina	↑ de los neurolépticos	Puede ser necesario reducir la dosis de estos fármacos cuando se administran de forma concomitante con Darunavir comprimidos/ritonavir.
Anticonceptivos orales/estrógenos: etinilestradiol, noretindrona	↓ del etinilestradiol ↓ de la noretindrona	Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol disminuyen por la inducción de su metabolismo por el ritonavir. Se recomiendan métodos anticonceptivos no hormonales alternativos.
Inhibidores de la PDE-5: p. ej., sidienatilo, vardenatilo, tadalatrio	† de los inhibidores de la PDE-5 (la administración concomitante con Darnawir comprimidos/fionavir solio se ha estudido para el uso de sidendallo el la solio se ha estudido para el uso de sidendallo el la definidad de la destinación de la distinución de la distinu	La administración concomitante con/ritonavir puede ocasionar un incremento de las reacciones adversas aoccidadas a los imbibidores de la PDE-5, como hipotensión, sincope, trastomos visuales y prapiemo. Uso de imbibidores de la PDE-5, para la hipertensión arterial pulmonar (HAP); El uso del sidenafilo está contrandicado cuando se utiliza para el tratamiento de la sociamiente de la mante de la definitación de la tolerabilidad del paciente. Administración concomitante de Darunavir comprimidos/ritonavir en pacientes en tratamiento con tadalatifio durante el inicio del tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir. Interrumpa el uso del tadalatifio como minimo 24 horas antes del como minimo vala del administración de tadalatifio a una dosis de 20 mg una vez al dia. Aumente a 40 mg una vez al dia en función de la tolerabilidad del paciente. La del la definitación del del definitación establitación de la definitación de la della della del paciente del del del del della
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): sertralina, paroxetina	↔del darunavir ↓ de la sertralina ↓ de la paroxetina	Si se administra sertralina o paroxetina de forma concomitante con Darunavir comprimidos/ritonavir, se recomienda un ajuste prudente de la dosis del 19RS basado en una evaluación clínica de la respuesta al antidepresivo. Además, debe vigilarse la respuesta al antidepresivo en los pacientes que estén recibiendo una dosis estable de sertralina o paroxetina y que comiencen el tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir.

	autilitistrado por via parenterar	ı	incremental las concentraciones plasmaticas de inidazolam.
			La administración concomitante debe hacerse en un entorno que garantice una estrecha vigilancia clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria o sedación protongada. Debe considerarse una reducción de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una sola dosis de este farmaco.
			La administración concomitante de midazolam oral con Darunavir comprimidos/ritonavir está CONTRAINDICADA.
Además de con los fármacos incluídos en la tabla 9, se evaluó en estudios clínicos la interacción entre Darunavir comprimidos/ritonavir y los fármacos siguientes, y no se necesitan sjustes de la dosis con ninguno de ellos (vielas fermacologís clínicas (17.28); attazamante (resirvez, terávirino, neviriagino, empergazo, rantidina, pilovirina y furnarado es propositos de tendorios. Segui las comparadoses entre enasyos con datos farmacocinéticos históricos, el dolutegravir no parecia afectar a la farmacocinética del darunavir. La asociación del darunavir y el ritonavir no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del dolutegravir.			
	Otros inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI):		
	Teniendo en cuenta las vías de eliminación diferentes de los demás INTI (zidovudina, zalcitabina, emtricitabina, estavudina, lamivudina y abacavir), que se excretan principalmente por vía renal, no se prevén interacciones farmacológicas de estos fármacos con Darunavir comprimidos/ritonavir.		
	Otros IP:		
	No se ha estudiado la administración concomitante de Darunavir comprimidos/ritonavir con IP distintos de lopinavir/ritonavir, saquinavir, atazanavir e indinavir, por lo que no se recomienda dicha administración.		
	Inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa:		
	Según los datos de farmacocinética procedentes de la hi	ibliografía, no se observaron cambios clínicamente sign	ificativas en las concentraciones de darunavir o estas disminueron con el uso concemitante de

con Darunavir comprimidos/ritonavir.

El uso concomitante del midazolam parenteral con Darunavir comprimidos/ritonavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de midazolam.

minuruores de la transferencia de las neoras de la integrasa.
Según los datos de farmacocinética procedentes de la bibliografía, no se observaron cambios clinicamente significativos en las concentraciones de darunavir o estas disminuyeron con el uso concomitante de ratelegravir. La posible disminución de las concentraciones de darunavir no aprace de la dosta.
8 USO EN POBLACIONES ESPECIALES
8.1 Embarazo: efectos teratógenos:
Categoría C de la FDA de riesgo durante el embarazo: Darunavir comprimidos solo debe utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios justifican el posible riesgo.
No se har realizado estudios sufficientes y bien controlados en mujeres embarzazadas. Los estudios sobre reproducción liverados a cabo con darunavir no mostraron embriotxicidad ni teratogenia en ratones y ratas en presencia o ausencia de ritonavir, ni tampoco en conejos con darunavir en monoterapia. En estos estudios las exposiciones leven en entre de al AUC) tueron mayores en ratas (3 veces superiores), mientras que en ratones y conejos las exposiciones leven memores (memos de 1 vez superiores) en comparación con las obtenidas en humanos a la dossi clínica recomendada de darunavir potenciado con ritonavir.
En estudios de desarrollo prenatal y posnatal en ratas se observó un aumento menor del peso corporal de las crias con darunavir en monoterapia o en politerapia con ritonavir durante la lactancia. Ello se debió a la exposición de las crias a los principios activos medianten ha lacten. El desarrollo sexual, la ferilidad y la actividad de apareamiento de las crias os o se vienon afectados por el tratamiento materno con darunavir en monoterapia o en politerapia con ritonavir. Las exposiciones plasmáticas máximas alcanzadas en ratas fueron aproximadamente el 50 % de las obtenidas en humanos a la dosis clínica recomendada potenciada con ritonavir.
En el estudio de toxicidad en crias en el que se administró directamente darunsavir a las ratas, se produjeron muertes entre los días 5 y 11 después del parto, con concentraciones de exposición plasmática que variaron entre 0,1 y 1 de los niveles de exposición en humanos. En un estudio toxicológico en ratas de 4 semanas de duración, no se observaron muertes con una exposición plasmática (en politerapia con ritonavir) de 0,1 de los niveles de exposición plasmática en humanos al iniciar la administración ed dia 25 posnatal (el equivalent a 2-3 años de edid en humanos).
Registro de embarazos durante el tratamiento con antirretrovirales: para vigilar los desenlaces maternofetales de las mujeres embarazadas expuestas a Darunavir comprimidos, se ha creado un registro de embarazos durante el tratamiento con antirretrovirales. Se insta a los médicos a registrar a las pacientes llamando al número 1-800-258-4263.
8.3 Lactancia
Los centros para el control y la prevención de entermedades (Centers for Dissase Control and Preventino) recomiendan que las madres intectadas por el VIH-1 en Estados Unidos no amamaten a sus hijos para evitar el risego de transmisión posnatal del VIH-1, anque se desconoce si el darunavir se excreta en la leche materna, asía se sabe que se excreta en la leche de stata lectantes. Debido a la posibilidad tanto de transmisión del VIH como de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe indicar a las madres que no amamaten a sus hijos si están en tratamiento con Darunavir comprimidos.
8.4 Uso en la población pediátrica
No administre Darunavir comprimidos/ritonavir a niños menores de 3 años debido a la toxicidad y mortalidad observadas en crías de ratas a las que se administró darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los 23 a 26 días de vida (váase Advertencias y precauciones [5.11], Uso en poblaciones especiales [8.1], Farmacología clínica [12.3] y Toxicología preclinica [13.2]).
Se evaluaron la seguridad, el perfil farmacccineficio y las respuestas virológicas e inmunitarias de Darunavir comprimidos/finoavir en niños de 3 a 17 años y con un peso mínimo de 10 kg, infectados por el VIH-1 y que habian recibido tartalmento previamente. Estos pisacintes tenero evaluados en los ensayos cinicios 1161-140; (20) gancientes, de 6 a 17 años y TMC-114-262 (21) pacientes, de 3 a 5 años) (viesas Reacciones adversas (6.5, Farmacologia clínica 112.3) y Estudios clínicos 114.4). La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas a lá framaco en niños fueron similares a los observados en adultos (viesas Reacciones adversas (6.1, 6.2)). En Posologia y administración (2.2) pueden consultarse las excemendaciones de administración dos veces al día en niños de 3 a 17 años y com un peso mínimo de 10 kg.
En el ensyo clínico TMC114-C230 se evaluaron la seguridad, el perfil farmaccinético y las respuestas virológicas e imunulirativa Sunnavir comprimidos/ritonavir administrados una vez al día en niños de 12 a 17 años (12 pacientes) con infección por el VIII-1 que no habian necibido tratamiento previamente (váses Reacciones adversas (6.5), Farmacologica clínica (12.9) 15 studios cínicios 12.9 studios cínicios 12.9 studios cínicios 12.9 studios cínicas (14.4)). La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas a llármaco en niños tueron similares a los observados en adultos (váses Reacciones adversas (6.1, 6.2)). La comendaciones de administración una vez al día para niños de 3 a 11 años es obsulvaron mediante un modelo y una simulación de farmacocionidas conficientes para avalar las exposiciones previstas al farmacol y ran las recomendaciones de administración una vez al día para ministración una ve
8.5 Use en la población geriátrica Los estudios clinicos de Darmavir comprimidos no incluyen una población suficiente de pacientes de 65 años en adelante como para determinar si su respuesta es diferente de la observada en pacientes de menor edad. En general, debe procederes con precuoción en la administración y vigilancia de Darmavir comprimidos en pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de deterioro hepático y de enfermedades o utors tratamientos farmacológicos concenitantes (vésez érranzeologica clinica (TZ-3)).
8.6 Deterioro hepático
No se necesitan ajustes de dosis de Darunavir comprimidos/ritonavir en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. No se dispone de datos de farmacocinética ni de seguridad sobre el uso de Darunavir comprimidos/ritonavir en pacientes con deterioro hepático grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Darunavir comprimidos/ritonavir en pacientes con deterioro hepático grave
(véase Posología y administración [2.3] y Farmacología clínica [12.3]).
8.7 Deterioro renal
El análisis de farmacocinética poblacional demostró que la farmacocinética del darunavir no se vio afectada significativamente en los pacientes infectados por el Vin-1 con deferior o pacientes infectados por el Vin-1 con deferior or enal prave o nefropata terminal no obstante, dado que el actamiento ronal del darunavir es escaso, no se preve una reducción del actamiento corporal total en los pacientes con deterior o renal. Dado que el grado de unión del darunavir y el ritonavir a las proteínas plasmáticas es elevado, no es probable que puedan eliminarse del organismo en cantidades significativas mediante hemodálisis o diálisis peritoneal (véase Farmacología clinica (12.3)). 10 SOBREDOSIS
La experiencia de sobredosis aguda por Darunavir comprimidos/ritonavir en humanos es escasa. Se han administrado a voluntarios sanos dosis únicas de un máximo de 3200 mg de la solución oral de darunavir en monoterapia y de un máximo de 1600 mg de la formulación en comprimidos de darunavir en combinación con ritonavir, sin observarse efectos sintomáticos desfavorables.
No existe ningún antiforto específico para la sobredosis de Darunavir comprimidos. El tratamiento de la sobredosis de Darunavir comprimidos consiste en medidas generales de apoyo, tales como monitorización del asc constatines valutes y observación del el exidado clínico del paciente. Se está indicada, deberá conseguirse la eliminación del principio activo on absorbido mediante el viorito. También podra administrate carbón vegetal activado para favorecer la eliminación del principio activo no absorbido. Puesto que el grado de unión de Darunavir comprimidos a las proteínas es elevado, no es probable que la diálisis permita eliminar

Darunavir comprimidos es un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodefic	ciencia humana (VIH-1).
El darunavir tiene el siguiente nombre químico: éster (3R,3aS,6aR)-hexahidrofur Su fórmula molecular es C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₇ S y su masa molecular, 547,66. Su fórmula e	ro[2,3-b]-furan-3-ilo del ácido [(1S,2R-3-[[(4-amino-fenil)sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-carbámico.
	El darunavir es un polvo de color blanquecino a marrón pálido.
	Darunavir 400 mg está disponible en comprimidos recubiertos de color naranja, biconvexos, ovalados y con bordes biselados para administración oral. Darunavir 600 mg está disponible en comprimidos recubiertos de color naranja, biconvexos y ovalados para administración oral.
7111	Cada comprimido de 400 mg contiene 400 mg de darunavir. Cada comprimido de 600 mg contiene 600 mg de farunavir. Cada comprimido Teles contiene 600 mg de farunavir. Cada comprimido Teles contienes (escue de la contiene de contiene de contiene de contiene de contiene de contiene fare de la contiene fare de
Dr (0)	Todas las dosis de darunavir se expresan como la forma libre del darunavir.
En	12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA 12.1 Mezanismo de acción El drumavir es un firmaco antiviral contra el VIH-1 (véase Farmacología clínica [12.4]).
12.2 Farmacodinamia	
En un ensayo sin enmascaramiento, aleatorizado, controlado con placebo y con trat	amiento activo y cruzado de cuatro vías, se administró a 40 sujetos sanos dosis supraterapéuticas de la combinación darunavir/ritonavir

A la media de la control con place a la media de la control con place a la media de los cambios emparados por tempo en el intervalo OTE-fine de 2,2 ms, con un intervalo de confianza (IC) bilateral del 90 % de -2 a 6,3 ms, Al evaluar el IC del 90 % bilateral en la media de los cambios emparados por tempo en el intervalo OTE-finetal a control con placebo, los limites superiores de los dos grupos de darunaviritonavir no superaron nuncia el limite de 10 ms. En este ensayo il combinació darunaviritonavir no superaron nuncia el limite de 10 ms. En este ensayo il combinació darunaviritonavir no superaron nuncia el limite de 10 ms. En este ensayo il combinació darunaviritonavir no superaron nuncia el limite de 10 ms. En este ensayo il combinació darunaviritonavir no superaron nuncia el limite de 10 ms. En este ensayo il combinació darunaviritonavir no superaron nuncia el limite de 10 ms. En este ensayo il combinació darunaviritonavir no superaron nuncia el limite de 10 ms. En este ensayo il combinació darunaviritonavir no superaron nuncia el limite de 10 ms. En este ensayo il combinació darunaviritonavir no superaron nuncia.

comprimidos 600 mg por vía o debe utilizarse en combinación	ral en combinación con 100 mg con 100 mg de ritonavir para al	de ritonavir dos veces al día, la canzar exposiciones suficientes	exposición sistémica del daruna al darunavir.	ıvir se multiplicó aproximadame	runavir. Al administrar una dosis única de Darunav nte por 14. Por lo tanto, Darunavir comprimidos sol
se muestran las estimaciones d 285 pacientes en el estudio TM	le la farmacocinética poblaciona IC114-C214, 278 pacientes en e	l del darunavir después de la ad l estudio TMC114-C229 y 119	Iministración oral de Darunavir pacientes (datos integrados) de	comprimidos/ritonavir 600/100 los estudios TMC114-C202 y 1	y en pacientes infectados por el VIH-1. En la tabla 1 mg dos veces al día (según un muestreo disperso e MC114-C213) y de Darunavir comprimidos/ritonav I14-C229) a pacientes infectados por el VIH-
Tabla 10: Estimaciones de fa C229, análisis de 48 semai	irmacocinética poblacional del nas) y con Darunavir comprimi datos in	darunavir con Darunavir comp dos/ritonavir 600/100 mg dos v tegrados de los estudios TMC1	rimidos/ritonavir 800/100 mg u reces al día (estudio TMC114-C 114-C213 y TMC114-C202, anál	ına vez al día (estudio TMC114 214, análisis de 48 semanas; isis principal de 24 semanas)	-C211, análisis de 48 semanas, yestudio TMC114 estudio TMC114-C229, análisis de 48 semanas; y
Parámetr 0	Estudio TMC114-C211 Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día N = 335	Estudio TMC114-C229 Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día N = 280	Estudio TMC114-C214 Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día N = 285	Estudio TMC114-C229 Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día N = 278	Estudios TMC114-C213 y TMC114-C202 (datos integrados) Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día N = 119
AUC _{24H} (NG·H/ML)*					
Media ± d esviación estándar	93026 ± 27050	93334 ± 28626	116796 ± 33594	114302 ± 32681	124698 ± 32286
Mediana (intervalo)	87854 (45000-219240)	87788 (45456-236920)	111632 (64874-355360)	109401 (48934-323820)	123336 (67714-212980)
C _{0H} (NG/ML)					
Media ± d esviación estándar	2282 ± 1168	2160 ± 1201	3490 ± 1401	3386 ± 1372	3578 ± 1151
Mediana (intervalo)	2041 (368-7242)	1896 (184-7881)	3307 (1517-13198)	3197 (250-11865)	3539 (1255-7368)
N = número de sujetos con da *El AUC _{24b} se calcula como A					

Absorción y biodisponibilidad
El darnawir, administrado de forma concomitante con 100 mg de ritonavir dos veces al dis, se absorbió después de la administración oral con un T, de aproximadamente 2,5 a 4 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de danuaxivir en monderapia y después de su administración concomitante con 100 mg de ritonavir dos veces al día tue del 37 % y del 82 %, respectivamente. Los datos in vivo indician que la combinación danuaxivir/tonavir es un inhibitor de los transportadores de la glucoproteina P (GPP).
Efectos de los alimentos en la absorción oral
Al administrar Darunavir comprimidos con alimentos, la C _{met} y el AUC del darunavir, administrado de forma concomitante con ritonavir, son aproximadamente un 40 % más altos que en ayunas. Por lo tanto, Darunavir comprimidos, administrado de forma concomitante con intonavir, debe tomarse siempre con alimentos. Con los alimentos estudiados la exposición al darunavir es similar. El contienido calórico total de los diversos alimentos evaluados varián entre 240 kcal (12 g en grasas) y 292 kcal (56 g en grasas).
Distribución
La fijación del darunavir a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente del 95 %. El darunavir se une principalmente a la glucoproteína ácida α1 (GAA).
Biotransformación
Los experimentos in vitro con microsomas de higado humano (MHH) indican que el darunavir experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo. El darunavir es ampliamente metabolizado por las enzimas

Los exprimentos in vitro con microsomas de higado humano (MHH) indican que el darunavir experimenta fundamentalmente un matabelizeno oxidativo. El darunavir es ampliamente metabolizado por las excimas del CPV en especial por la isocomizione (VPSA. En un estudio de equilibrir de massa en voluntarios canos es demostros due, después de la darinistración de una dossi micia de 400 mg de darunavir aridiomarcado con C14, de forma concomitante con 100 mg de ritonavir. La mayor parte de la radioactividad en el plasmas se debia al darunavir, Se han identificado al menos tres metabolitos oxidativos del darunavir en humanos: todos ellas mostraron una actividad que era como niminamo el 90 % de la observada con el darunavir frente a la cepa naturia del VHH-1.

Determina in proposition in programmente en el higado. Los parámetros farmacocinéticos del darunavir en situación de equilibrio fueron similares después de la administración concomitante de dosis múltiples de Darunavir comprimidosir/novarie 90x10 flora (gos veces al día a pacientes con función hepática normal (n = 16), con deterior hepática (pelve (las de 6 britid-Pugh, n = 8)) y con deterior hepático moderado (carbo el la darunavir (vielas) el veces (sología y administración (23 y) Uso en poblacionos esspeciales (8 6)).

B de Child-Pugh, n = 8), No se ha evaluado el efecto del deterior hepático grava en la tarmacocinética del darunavir (vielas besología y administración (23 y) Uso en poblacionos esspeciales (8 6)). Cointección por el virus de la hepatitis B o C no parecia tener ningún efect en la exposición di adurnavir.

Deterioro renal

Los resultados de un estudio de equilibrio de masas con la administración concomitante de darunavir radiomarcado con C14 y ritonavir demostraron que aproximadamente el 7,7 % de la dosis administrada de darunavir se excreta en la orina en forma de fármaco inalterado, Como el grado de unión del darunavir y el ritonavir tienen a las proteinas plasmáticas es elevado, no es probable que puedan eliminarse del organismo en cantidades significativas mediante hemodálisies o dialisis pertinenal. El análisis de farmacocinetica poblacional demostró que la farmacocinetica del darunavir no se vio afectada significativamente en los pacientes infectados por el VIH-1 con deterior renal moderado (Cler ente 30 y 60 ml/min, n = 20). No se dispone de datos de farmacocinetica en pacientes infectados por el VIH-1 con deterior renal goderado (Cler ente 30 y 60 ml/min, n = 20). No se dispone de datos de farmacocinetica en pacientes infectados por el VIH-1 con deterior renal grave o netropatía terminal (véase Uso en problaciones especiales [8,7]).

El análisis de farmacocinética poblacional en pacientes infectados por el VII+1 demostró que la farmacocinética del darunavir no difiere sustancialmente en el intervalo de edad (de 18 a 75 años) evaluado en los pacientes infectados por el VII+1 (n = 12, edad igual superior a 65 años) (véase Use en poblaciones especiales (8.5)). La farmacocinética del darunavir en combinación con ritonavir en 12 niños de 12 a 17 años y con un peso mínimo de 40 kg infectados por el VIH-1, que no habian recibido tratamiento previo con antirretrovirales y a los que se trato con Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día, dio lugar a exposiciones similares al darunavir en comparación con la dosevrada en adultos que tempoco habian recibido tratamiento previo con antirretrovirales a los que se trato con Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día (véase Posologia) y administración (2.2). Según el modelo y una simulación de farmacocinética poblacional, es de esperar que las pautas propuestas de administración una vez al día de Darunavir comprimidos/ritonavir en niños de 3 a 11 años den lugar a exposiciones similares al darunavir en comparación con las observadas en adultos que no habian recibido tratamiento previo con antirretrovirales a los que se trató con Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día (véase Posologia) y administración (2.2). Los parámetros de larmacocinética poblacional en niños con Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 Los parámetros de larmacocinética poblacional en niños con Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día (véase Posologia) y administración (2.2). vez ai dia (vease rosologia y administración (2.2). ámetros de farmacocinética poblacional en niños con Darunavir comprimidos/ritonavir administrados una o dos veces al día se resumen en la tabla siguiente. Tabla 11: Estimaciones de farmacocinética poblacional de la exposición al darunavir (estudio TMC114-C230, estudio TMC114-C212 y estudio TMC114-C228) tras la administración de las dosis de las tablas 2 y 3

El análisis de farmacocinética poblacional del darunavir en pacientes infectados por el VIH-1 indicó que la raza no parecía tener ningún efecto en la exposición al darunavir,

	Estudio TMC114-C230 Darunavir comprimidos/ritonavir administrado una vez al día ⁸	Estudio TMC114-C212 Darunavir comprimidos/ritonavir administrado dos veces al día		Estudio TMC114-C228 los/ritonavir administrado dos veces al día*
Parámetro	N = 12	N = 74	Entre 10 y menos de 15 kg‡ N = 10	Entre 15 y menos de 20 kg [§] N = 13
AUC _{24h} (ng·h/mL) [†]				
Media ± desvia ción estándar	84390 ± 23587	126377 ± 34356	137896 ± 51420	157760 ± 54080
Mediana (intervalo)	86741 (35527-123325)	127340 (67054-230720)	124044 (89688-261090)	132698 (112310-294840)
C _{0h} (ng/mL)				
Media± Desviación estándar	2141 ± 865	3948 ± 1363	4510 ± 2031	4848 ± 2143
Mediana (intervalo)	2234 (542-3776)	3888 (1836-7821)	4126 (2456-9361)	3927 (3046-10292)
AUC24h se calcula como AUC12 Calculado a partir de parámetros dos veces al día con 3 mg/kg de El grupo con un peso comprend día en el estudio TMC114-C228 basaron en el análisis realizado	h*2 tarmacocinéticos individuales estimadi ritonavir dos veces al día. lido entre 15 kg y menos de 20 kg recit. Calculado a partir de parámetros farm en la semana 48, con el que se evaluó i	os durante las semanas 2 y 4, basados pió 380 mg (3,8 ml) de Darunavir susp acocinéticos individuales estimados di una dosis de 380 mg/kg de darunavir o	en el análisis realizado en la semana 48 ensión oral dos veces al día, junto con urante la visita de ajuste posterior a la a dos veces al día.	como al grupo de peso de 15 kg a menos de 20 k 3, con el que se evaluó una dosis de 20 mg/kg de daruna 48 mg (0.6 ml) de Ritonavir solución oral dos veces al administración en la semana 2; en las semanas 24 y 48 combinación de darunavir/ritonavir a 800/100 mg una v

(Véase también Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.5] e Interacciones con otros medicamentos [7]).
El darunavir administrado de forma concomitante con ritonavir es un inhibidor de las isoformas CYP3A y CYP2D6. La administración concomitante de Darunavir comprimidos y de ritonavir con fármacos metabolizado principalmente por las isoformas CYP3A y CYP2D6 puede originar un aumento de las concentraciones plasmáticas de esos fármacos, lo que podría incrementar o prolongar su electo terapéutico y sus reaccione adversas.
El darunavir y el ritonavir son metabolizados por la iscenzima CYP3A. Es de esperar que los fármacos que inducen la actividad de la iscenzima CYP3A incrementen el aclaramiento del darunavir y del ritonavir, lo que actividad de la iscenzima CYP3A incrementen el aclaramiento del sos darimacos. La administración concomitante de darunavir y nitonavir con otros fármacos que inhiben la CYP3A puede reducir el aclaramiento del darunavir y del ritonavir y quedie incrementar sus concentraciones plasmáticas per la darunavir y del ritonavir y puede incrementar sus concentraciones plasmáticas per la del ritonavir y quedie incrementar sus concentraciones plasmáticas per la del ritonavir y quedie incrementar sus concentraciones plasmáticas per la concentración per la concentra
Se realizaron estudios de interacción farmacológica con el darunavir y otros fármacos que era probable que se administraran de forma concomitante o con fármacos utilizados habitualmente como sondas para la interacción farmacocinetica. Los efectos de la administración concomitante de darunavir en el AUC, la Q _m y la C _{mis} se resumen en la tabla 12 (efect de otros fármacos sobre el darunavir) y en la tabla 13 (efect del darunavi sobre otros fármacos). Para obtener información sobre recomeráciones clínicas, valas en inferacciones con otros fármacos con otros fármacos.
Se han realizado varios estudios de interacción con una dosis distinta de la recomendada del fármaco administrado de forma concomitante o de darunavir; no obstante, los resultados se pueden aplicar a la dosis recomendada del fármaco administrado de forma concomitante o al darunavir.
Tabla 12: Interacciones con otros fármacos: parámetros farmacocinéticos del darunavir en presencia de fármacos administrados de forma concomitante

	Dosis/pauta	posológica			Relación según farmacocinétic Ausencia de ef	os con/sin la adm	(IC 90 %) del darunavir Parámetros inistración concomitante delfárma
Fármaco administrado de forma concomitante	Fármaco administrado de forma concomitante	Darunavir/ritonavir	N	FC	C _{max}	AUC	C _{min}
Administración concomitante	con otros inhibidores de la prote	asa del VIH	'				
Atazanavir	300 mg 1 v/d*	400/100 mg 2 v/d†	13	↔	1.02 (0,96-1,09)	1.03 (0.94-1,12)	1.01 (0,88-1,16)
Indinavir	800 mg 2 v/d	400/100 mg 2 v/d	9	1	1.11 (0,98-1,26)	1.24 (1,09-1,42)	1.44 (1,13-1,82)
LOPINAVIR/ RITONAVIR	400/100 mg 2 v/d	1200/100 mg 2 v/d‡	14	1	0.79 (0,67-0,92)	0.62 (0,53-0,73)	0.49 (0,39-0,63)
	533/133,3 MG 2 V/D	1200 MG 2 V/D‡	15	1	0.79 (0,64-0,97)	0.59 (0,50-0,70)	0.45 (0,38-0,52)
Saquinavir cápsulas de gelatina dura	1000 mg 2 v/d	400/100 mg 2 v/d	14	1	0.83 (0,75-0,92)	0.74 (0,63-0,86)	0.58 (0,47-0,72)
Administración concomitante	con otros antirretrovirales contra	el VIH					
Didanosina	400 mg 1 v/d	600/100 mg 2 v/d	17	↔	0,93 (0,86-1)	1,01 (0,95-1,07)	1,07 (0,95-1,21)
Efavirenz	600 mg 1 v/d	300/100 mg 2 v/d	12	1	0,85 (0,72-1)	0,87 (0,75-1,01)	0,69 (0,54-0,87)
Etravirina	200 mg 2 v/d	600/100 mg 2 v/d	15	↔	1,11 (1,01-1,22)	1,15 (1,05-1,26)	1,02 (0,90-1,17)
Nevirapina	200 mg 2 v/d	400/100 mg 2 v/d	8	1	1,40 [§] (1,14-1,73)	1,24 [§] (0,97-1,57)	1,02 [§] (0,79-1,32)
Rilpivirina	150 mg 1 v/d	800/100 mg 1 v/d	15	↔	0,90 (0,81-1)	0,89 (0,81-0,99)	0,89 (0,68-1,16)
Fumarato de disoproxilo de tenofovir	300 mg 1 v/d	300/100 mg 2 v/d	12	1	1,16 (0,94-1,42)	1,21 (0,95-1,54)	1,24 (0,90-1,69)
Administración concomitante	con inhibidores de la proteasa N	S3-4A del VHC					
Boceprevir^	800 mg tres veces al día	600/100 mg 2 v/d	11	1	0,64 (0,58-0,71)	0,56 (0,51-0,61)	0,41 (0,38-0,45)

Telaprevir	750 mg cada 8 horas	600/100 mg 2 v/d	11	1	0,60	0,60	0,58
	1125 mg cada 12 horas	600/100 mg 2 v/d	15	1	(0,56-0,64) 0,53	(0,57-0,63) 0,49	(0,52-0,64) 0,42
Administración concomitante Artemetero/ lumefantrina	80/480 mg (6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas)	600/100 mg 2 v/d	14	↔	(0,47-0,59) 1 (0,93-1,07)	0,43-0,55) 0,96 (0,90-1,03)	(0,35-0,51) 0,87 (0,77-0,98)
Carbamazepina	200 mg 2 v/d	600/100 mg 2 v/d	16	↔	1,04 (0,93-1,16)	0,99 (0,90-1,08)	0,85 (0,73-1)
Claritromicina	500 mg 2 v/d	400/100 mg 2 v/d	17	↔	0,83 (0,72-0,96)	0,87 (0,75-1,01)	1,01 (0,81-1,26)
Ketoconazol	200 mg 2 v/d	400/100 mg 2 v/d	14	1	1,21	1.42	1,73
Omeprazol	20 mg 1 v/d	400/100 mg 2 v/d	16	↔	(1,04-1,40)	(1,23-1,65)	(1,39-2,14)
Offieprazor	20 mg 1 v/u	400/100 mg 2 v/u	16		(0,95-1,09)	(0,96-1,13)	(0,93-1,25)
Paroxetina	20 mg 1 v/d	400/100 mg 2 v/d	16	↔	0,97 (0,92-1,02)	1,02 (0,95-1,10)	1,07 (0,96-1,19)
Ranitidina	150 mg 2 v/d	400/100 mg 2 v/d	16	↔	0,96 (0,89-1,05)	0,95 (0,90-1,01)	0,94 (0,90-0,99)
Rifabutina	150 mg c2d ¶	600/100 mg 2 v/d	11	1	1,42 (1,21-1,67)	1,57 (1,28-1,93)	1,75 (1,28-2,37)
Sertralina	50 mg 1 v/dt	400/100 mg 2 v/d	13	↔	1,01 (0,89-1,14)	0,98 (0,84-1,14)	0,94 (0,76-1,16)
farmacocinéticos tras la admini	tos icos del darunavir en este estudio istración de 600/100 mg de darun ros fármacos: parámetros farma	avir/ritonavir 2 v/d.			N = 14 para la C _{má}	s _{últ.)} ; N = 10 para la C x	o _{mín} en el grupo de referencia.
TADIA 13: INTERACCIONES CON OL	ros tarmacos: parametros tarma	cocineticos de los <u>iarmacos aun</u>	linistrados de i	orma concom	F	Relación según la m	nedia de MC (IC 90 %) del
	Dosis/pauta	posológica			fárma	farmacocinétic	forma concomitante Parámetros os con/sin darunavir a de efecto = 1
Fármaco administrado de forma concomitante	Fármaco administrado de forma concomitante	Darunavir/ritonavir	N	Fc	C _{máx}	AUC	c _{mín}
Administración concomitante Atazanavir	300 mg 1 v/d* /100 mg de ritonavir 1 v/d cuando se administra en monoterapia	400/100 mg 2 v/d [†]	13	↔	0,89 (0,78-1,01)	1,08 (0,94-1,24)	1,52 (0,99-2,34)
	300 mg 1 v/d cuando se administra con la politerapia				1,08	1,23	2.25
Indinavir	800 mg 2 v/d/100 mg de ritonavir 2 v/d cuando se administra en monoterapia 800 mg 2 v/d cuando se administra con la politerapia darunavir/ritonavir	400/100 mg 2 v/d	9	1	(0,95-1,22)	(1,06-1,42)	(1,63-3,10)
Lopinavir/ ritonavir	400/100 mg 2 v/d [‡]	1200/100 mg 2 v/d 1200 mg 2 v/d	14	↔	0,98 (0,78-1,22)	1.09 (0,86-1,37)	1,23 (0,90-1,69)
	533/133,3 mg 2 v/d [‡]		15	↔	1,11 (0,96-1,30)	1,09 (0,96-1,24)	1,13 (0,90-1,42)
Saquinavir hard gel capsule	1000 mg b.i.d. /100 mg ritonavir b.i.d. when administered alone 1000 mg b.i.d. when administered with darunavir/ ritonavir	400/100 mg b.i.d.	12	↔	0,94 (0,78-1,13)	0,94 (0,76-1,17)	0,82 (0,52-1,30)
Administración concomitante Didanosina	con otros antirretrovirales contra 400 mg 1 v/d	el VIH 600/100 mg 2 v/d	17	↔	0,84	0,91 (0,75-1,10)	
Dolutegravir	30 mg 1 v/d	600/100 mg 2 v/d	15	1	(0,59-1,20) 0,89	0.78	0,62 ^Ω
Dolutegravir	50 mg 1 v/d	600/100 mg 2 v/d con 200 mg	9	1	(0,83-0,97)	(0,72-0,85)	0,62 (0,56-0,69) 0,63 Ω
		de etravirina 2 v/d			(0,78-1)	(0,69-0,81)	(0,52-0,76)
Etravirina	600 mg 1 v/d 100 mg 2 v/d	300/100 mg 2 v/d 600/100 mg 2 v/d	12	1	1,15 (0,97-1,35) 0,68	1,21 (1,08-1,36) 0,63	1,17 (1,01-1,36) 0,51
Nevirapina	200 mg 2 v/d	400/100 mg 2 v/d	8	1	(0,57-0,82) 1,18	(0,54-0,73) 1,27	(0,44-0,61)
Rilpivirina	150 mg 1 v/d	800/100 mg 1 v/d	14	1	(1,02-1,37)	(1,12-1,44) 2,30	(1,20-1,82) 2,78
Fumarato de disoproxilo de tenofovir	300 mg 1 v/d	300/100 mg 2 v/d	12	1	(1,56-2,06) 1,24 (1,08-1,42)	(1,98-2,67) 1,22 (1,10-1,35)	(2,39-3,24) 1,37 (1,19-1,57)
Maraviroc	150 mg 2 v/d	600/100 mg 2 v/d	12	1	2,29 (1,46-3,59)	4,05 (2,94-5,59)	8 (6,35-10,1)
Maraviroc	150 mg 2 v/d	600/100 mg 2 v/d con 200 mg de etravirina	10	1	1,77 (1,20-2,60)	3,10 (2,57-3,74)	5,27 (4,51-6,15)
Administración concomitante Boceprevir	con inhibidores de la proteasa N 800 mg tres veces al día	S3-4A del VHC 600/100 mg 2 v/d	12^	1	0,75	0,68	0.65
Telaprevir	750 mg cada 8 horas	600/100 mg 2 v/d	11	1	(0,67-0,85)	(0,65-0,72) 0,65	(0,56-0,76) 0,68
Administración concomitante	con otros fármacos	300/100 mg 2 v/d	15	1	(0,61-0,67)	(0,61-0,69)	(0,63-0,74)
	40 mg 1 v/d cuando se administra en monoterapia 10 mg 1 v/d cuando se administra con la politerapia darunavir/ritonavir	-			0,56 (0,48-0,67)	0,85 (0,76-0,97)	1,81 (1,37-2,40)
Artemetero Dihidroartemisinina	80 mg dosis única	600/100 mg 2 v/d	15	1	0,85 (0,68-1,05)	0,91 (0,78-1,06)	-
	Adm 11 11 11	000400 -	15	1	1,06 (0,82-1,39)	1,12 (0,96-1,30)	
Artemetero Dihidroartemisinina	Artemetero/ lumefantrina 80/480 mg (6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48	600/100 mg 2 v/d	15	1	0,82 (0,61-1,11)	0,84 (0,69-1,02)	0,97 (0,90-1,05)
Lumefantrina	y 60 horas)		15	1	0,82 (0,66-1,01) 1,65	0,82 (0,74-0,91) 2,75	1 (0,82-1,22) 2,26
Bunrenorfina/polovor-	De 8/2 ma a 16/4 m = 1 · · · ·	600/100 mg 2 v/d	15 17	↑ ↔	1,65 (1,49-1,83) 0,92 [§]	(2,46-3,08) 0,89 [§]	2,26 (1,92-2,67) 0,98 [§]
Buprenorfina/naloxona Norbuprenorfina	De 8/2 mg a 16/4 mg 1 v/d	000/100 mg 2 V/d	17	↔	(0,79-1,08) 1,36	(0,78-1,02) 1,46	(0,82-1,16) 1,71
Carbamazepina	200 mg 2 v/d	600/100 mg 2 v/d	16	1	(1,06-1,74) 1,43	(1,15- 1,85) 1,45	(1,29-2,27)
					(1,34-1,53)	(1,35-1,57)	(1,41-1,68)
Epóxido de			16	1	0,46 (0,43-0,49)	0,46 (0,44-0,49)	0,48 (0,45-0,51)
Claritromicina Dextrometorfano	500 mg 2 v/d 30 mg	400/100 mg 2 v/d 600/100 mg 2 v/d	17	† †	1,26 (1,03-1,54) 2,27	1,57 (1,35-1,84) 2,70	2,74 (2,30-3,26)
Dextrorfano				1	(1,59-3,26) 0,87 (0,77-0,98)	(1,80-4,05) 0,96 (0,90-1,03)	
Digoxina Etinilestradiol (EE)	0,4 mg Ortho-Novum 1/35 (35 μg de	600/100 mg 2 v/d 600/100 mg 2 v/d	8 11	1	1,15 (0,89-1,48) 0,68	1,36 (0,81-2,27) 0,56	0,38
Norethindrone (NE)	EE / 1 mg de NE)	550/100 mg z V/U	11	1	(0,61-0,74) 0,90	(0,50-0,63) 0.86	(0,27-0,54)
Ketoconazol	200 mg 2 v/d	400/100 mg 2 v/d	15	1	(0,83-0,97)	(0,75-0,98)	(0,51-0,97)
R-metadona	55-150 mg 1 v/d	600/100 mg 2 v/d	16	1	(1,81-2,44) 0,76	(2,65-3,68)	(6,44-14,55) 0,85
Omeprazol	40 mg en dosis única	600/100 mg 2 v/d	12	1	(0,71-0,81) 0,66 (0,48-0,90)	(0,78-0,91) 0,58 (0,50-0,66)	(0,77-0,94)
5-hydroxy omeprazole				1	0,93 (0,71-1,21)	0,84 (0,77-0,92)	
Paroxetina	20 mg 1 v/d	400/100 mg 2 v/d	16	1	0,64 (0,59-0,71)	0,61 (0,56-0,66)	0,63 (0,55-0,73)
Pravastatina	40 mg en dosis única	600/100 mg 2 v/d	14	1	1,63 (0,95-2,82)	1,81 (1,23-2,66)	-
Rifabutina	150 mg c2d [¶] cuando se administra con Darunavir comprimidos/ritonavir	600/100 mg 2 v/d #	11	Ť	0,72 (0,55-0,93)	0,93 (0,80-1,09)	1,64 (1,48-1,81)
25-O-desacetil-rifabutina	300 mg 1 v/d cuando se administra en monoterapia		11	Ť	4,77 (4,04-5,63)	9,81 (8,09-11,9)	27,1 (22,2-33,2)
Sertraline Sildenafilo	50 mg 1 v/d 100 mg (en dosis única) administrado en monoterapia	400/100 mg 2 v/d 400/100 mg 2 v/d	13 16	+	0,56 (0,49-0,63) 0,62 (0,55-0,70)	0,51 (0,46-0,58) 0,97 (0,86-1,09)	0,51 (0,45-0,57) -
	25 mg (en dosis única) cuando se administra con la politerapia						
	darunavir/ritonavir						
Wartarina S 7-OH-S-wartarina	darunavir/ritonavir 10 mg en dosis única	600/100 mg 2 v/d	12	+	0,92 (0,86-0,97) 1,42	0,79 (0,73-0,85) 1,23	

					(0,86-0,97)	(0,73-0,85)	
7-OH-S-warfarina			12	1	1,42 (1,24-1,63)	1,23 (0,97-1,57)	-
N = número de sujetos con dat	os; - = no se dispone de informac	ión					
* 1 v/d = una vez al día							
† 2 v/d. = dos veces al día							
	éticos del lopinavir en este estudi ministración de 400/100 mg de lo		ros.				
§ La relación corresponde a l	a buprenorfina; la media de la C _{má}	_{ix} y el AUC ₂₄ para la naloxona fue	ron similares ci	uando la bupre	norfina/naloxona se a	administró con o sin	Darunavir comprimidos/ritonavir.
1 c2d = cada dos días							
# En comparación con 300 m							
^ N = 11 para el grupo experi	mental						

N = 14 parts a la C_{max}

N = 14 parts a la C_{max}

Indicado como C₁ or C₂4 en la ficha técnica del dolutegravir en EE. UU.

Se realizó un estudio de asociación de medicamentos en 12 voluntarios sanos para evaluar el efecto de la farmacocinética de la politerapia con darunavir/ritonavir en situación de equilibrio sobre la actividad las isoformas CYPZDB (con dextrometorfano como sustrato sonda), CYPZC9 (con warfarina como sustrato sonda) y CYP2C19 (con omeprazol como sustrato sonda). En la tabla 13 se muestran los resultar farmacocinéticos.

06 int laborative, susanizative, consistentia, control and the procession of the potential trades on the complex of the potential trades on the complex of the process as interested as a fundamental of the potential trades on the complex of the procession of the pr ATV, GTSL, LTRV, VSQ, 184V, T91A/S y 0269, siendo las sistillucionies L16F V22L, L3SF, S37K, M46I, 17V, 150V, L53P, ATV to 184V its mis proviatines. Extor virus resistents al durnavir presentaron al menos coho sustituiciones en la protessa y su sensibilidad al darmavir disminuyo entre 50 y 64 if vece, son varietis finales de CE₂, comprendidos entre 125 y 3461 m. Estudios clinicos de Darmavir comprimidos/intonavir des veces al dia de los estudios CIMITAP-1423, TMC1114-C92, Experiments of tmc1114-C92, Experiments of tmc1114-C92, Experiments of tmc1114-C92, Experi

fratamiento fueron L101 o F, M461 o L, M7V o A, 154V J L76V be los 31 pacientes con fracaso virológico con loginavirritonavir, 14 tenian una sensibilidad menor (por un factor superior a 10) al loginavir en el período basal.

En el análisis a las 48 semanas del estudio en fase III TMC114-C229, el porcentaje de fracasos virológicos (incluidos los pacientes que neciberen formativa de la semana 4) fuero de 26 % (76/294) en el grupo de pacientes que reciberen darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al da, en comparación con el 19 % (56/296) en los pacientes que reciberen Darunavir de la 26 % (76/294) en el grupo de pacientes que reciberen darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg da vez al da, en comparación con el 19 % (56/296) en los pacientes que reciberen Darunavir que se disponia de genotipos obtenidos después del período basal, montró que 8 pacientes (86/0-13 %) tenian capas altaleta que desarrollaron sustituciones de resistencia a los los públicos de sensibilidad di darunavir; una cepa de un paciente del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg dos veces al dia. Las capas desarrollaron sustituciones V321; M461, L76V E184V, que reducer en un factor de 24 la sensibilidad di darunavir; una cepa de origina de genero de Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg dos veces al dia desarrollo las sustituciones V321; M461, L76V E184V, que reducer en un factor de 24 las ensibilidad di darunavir; una cepa de originato de Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg dos veces al desarrollo las sustituciones V321; M461, L76V E184V, que reducer en un factor de 24 las ensibilidad di anunavir; una cepa de 100 paciente del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg dos veces al desarrollo las sustituciones V321; M461, L76V E184V, que reducer en la materia de la sensibilidad di anunavir; una cepa de 100 pacientes de la que de Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg dos veces al desarrollo las sustituciones V321; M461, L76V E184V, que reducer en la materia de la sensibilidad di un III incluido e Resistencia cruzada

Se ha observador esistencia cruzada entre los IP. En citocultivo la sensibilidad al darunavir se reduce menos de 10 veces en el 90 % de las 3399 cepas clínicas aisladas resistentes al amprenavir, al atazanavir, al indinavir, al lopinavir, al indinavir, al indin tudio TMC114-C214 los 7 pacientes con fracaso virológico con Darunavir comprinidos/itlonavir que presentaban memor sensibilidad al darunavir en el momento del fracaso también tenian resistencia a robadoso (fos)amprenavir, atazanavir, lopinavir, indinavir y neffinavir en el momento del fracaso. Seis de los siete tenian resistencia al saquinavir y 5 al tipranavir. Cuatro de estos pacientes ya presentaban ca a los IP en el periodo basal.

6 y TMC125-C216 en la semana 24 (n = 591	().	sates generation y terretiprees as too grapes as	Some as the solution as the solution son statistical time rec
observó una disminución de la respuesta vi A/V, G48V, I50L/V, I54L/M, L76V, V82A/F/L/S	rológica en pacientes con 5 o más sustitucione 3/T, 184V, N88S, L90M) (véase la tabla 14).	s asociadas a resistencia primaria a los inhibid	ores de la proteasa definidas por la IAS (D30N, V32I, L33F, M46I/L,
abla 14: Respuesta a Darunavir comprimi Il tratamiento recibido de los estudios TMI	dos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día por C114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215	el número basal de sustituciones asociadas a	resistencia primaria a los IP definidas por la IAS: análisis según
	Estudios TMC	C114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215 < 50 N = 439	copias/ml en la semana 96
.º de sustituciones asociadas a sistencia primaria a los IP efinidas por la IAS	Total	ENF de novo	Reutilización/ ausencia de ENF
Todos	44% (192/439)	54% (61/112)	40% (131/327)
0 - 4	50% (162/322)	58% (49/85)	48% (113/237)
5	22% (16/74)	47% (9/19)	13% (7/55)
≥6	9% (3/32)	17% (1/6)	8% (2/26)
presencia en el periodo basal de dos o ma primidos/ritonavir. En pacientes que no rec ueron del 59 %, el 29 % y el 12 % cuando e lemostró que el fenotipo basal para el darun el fenotipo basal para el darunavir. Estos c	ás de las sustituciones V111, V321, L33F, 147V sibieron enfuvirtida de novo, los porcentajes de el genotipo basal tenía de 0 a 1, 2 y 3 o más de e avir (cambio en la sensibilidad respecto a la refer grupos de fenotipos basales se basan en pobir a sensibilidad clínica a Darunavir comprimidos.	7. 150V, 154L o M, T74P, L76V, 184V o L89V si pacientes que alcanzaron una concentración vin stas sustituciones, respectivamente. rencia) era un factor pronóstico de la respuesta viciones de pacientes seleccionadas en los estudiones de pacientes seleccionadas en los estudiones.	G4BV. ISOLV, 154L/M., L7BV. V82A/F/L/S/T. I84V. N8BS, 190M a sacoid a una disminución de la responsta virológica A Darunavir al Inferior a 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma en la semana rirológica. En la tabla 15 se presentan las tisas de respuesta evaluadas isos TMC11+C213. TMC11+C202 V TMC11+C215 proptenden a los médicos información sobre la probabilidad de éxito virológico
	pias/ml en la semana 96) a Darunavir comprir s estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC		or fenotipo basal para el darunavir y por uso de enfuvirtida (ENF):
-	Porcent	taje de pacientes con < 50 copias/ml en la sen N = 417	nana 96
enotipo basal para DRV	Todos	ENF de novo	Reutilización/ ausencia de ENF

5	22% (16/74)	47% (9/19)	13% (7/55)
≥6	9% (3/32)	17% (1/6)	8% (2/26)
u presencia en el período basal de dos o mi imprimidos/ritonavir. En pacientes que no rec s'tueron del 59 %, el 29 % y el 12 % cuando c demostró que el fenotipo basal para el daruni r el fenotipo basal para el daruniavir. Estos g presentar los valores críticos definitivos de li sada en la sensibilidad al darunavir antes del Tabla 15: Respuesta (ARN del VIH-1 < 50 co.	is de las sustituciones V111, V321, L33F, L47V biberon entruvitida de novo, los porcentajes vibieron entruvitida de novo, los porcentajes de el genotipo basal tenia de 0 a 1, 2 y 3 o más de e avervir (cambio en la sensibilidad respecto a la re- prupos de fenotipos basales se basan en pobla sensibilidad clínica a Darunavir comprimidos tratamiento.	(, 1,604,), (541, o M., 774P, 1,76V, (84V o 1,89V s) pacientes que alcanzaron una concentración vitistas sustituciones, respectivamente, encia) era un factor pronóstico de la respuesta viciones de pacientes seleccionadas en los estudir/ritonavir. Los datos se presentan para ofrecer midos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día p	A49V ISDLV, IS4L/M, L78V V82A/F/L9X7, I84V, N88S, L90M aceció a una disimución de la respensat virólogica a Darunavir al inferior a 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma en la semana riológica. En la tabla 15 se presentan las tasas de respuesta evaluadas ios TMC11+C213. TMC11+C202 y TMC11+C215 por pretenden a los médicos información sobre la probabilidad de éxito virológico or fenotipo basal para el darunavir y por uso de enfuvirida (ENF):
unalisis segun el tratamiento recibido de lo:		2114-0215 taje de pacientes con < 50 copias/ml en la sen	nana 96
		N = 417	10110 00
Fenotipo basal para DRV	Todos	ENF de novo	Reutilización/ ausencia de ENF
Total	175/417 (42%)	61/112 (54%)	131/327 (40%)
0 - 7	148/270 (55%)	44/65 (68%)	104/205 (51%)
> 7 - 20	16/53 (30%)	7/17 (41%)	9/36 (25%)
> 20	11/94 (12%)	6/23 (26%)	5/71 (7%)
TOXICOLOGIA PRECLINICA 1.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alterac arcinogénesis y mutagénesis e evaluó el potencial carcinogénico del daruna		a ratones y ratas durante un máximo de 104 s	emanas. Se administraron dosis diarias de 150, 450 y 1000 mg/kg a atocelulares en machos y hembras de ambas especies, así como un
tones y de 50, 150 y 500 mg/kg a ratas. Se o mento de la incidencia de adenomas folicular	bservó un incremento dependiente de la dosis es tiroideos en ratas macho. Los signos hepatoc	en la incidencia de adenomas y carcinomas hep elulares observados en roedores se consideran	atocelulares en machos y hembras de ambas especies, así como un de escasa pertinencia para el ser humano. La administración repetida

aumento de la incidencia de adendinais foliculares triololeos en ratias macino. Los signos replacio-cularidos observados en rocesas pertinencia para e ser humano. La administración repetida de daministra data ocision dun individución extraintical sur incricerosmia hepitalica y un incremento de la eliminación de hormonas tirrioldes, o la que predispone a las ratias, pero no así a los humanos, a neglislass trodess. A las máximas dodes arbanizados, la exposición es sicienticas del diretariór (basadas en a AUG) fueron entre 0,4 y 0,7 veces (rationes) y 0,7 y 1 veces (ratas) las observadas en humanos a las dosis terapéticias ecomendades (600°100 mg dos veces al día a 800°100 mg una veza día). El darmavir no tie mutagénico ni genotico do en una serie de ensayos in vitro e in vivo, incluido el ensayo de mutagenicidad con bacterias (prueba de Ames), el ensayo de anomalías cromosómicas en linfocitos humanos y la probaba de los microniciosios in vivo en rationes. conejos.

13.2 Toxicologia y farmacologia en animales

En crisa de rata, el darunavir en dosis únicas (de 20 mg/kg a 160 mg/kg en ratas de 5 a 11 dias de vida) o en dosis múltiples (de 40 mg/kg a 1000 mg/kg en ratas de 12 dias de vida) causé mortalidad. Las muertes

enturien a consistancia a convulsiones en algunos de los animales. En este intervalo de edial das exposiciones en plasma, higado y cerebro dependieron de la dosis y la edad, y fueron sustancialmente mayores que

las observadas en ratas adultas. Estos resultados se atribuyeron a la ontogenia de las enzimas hepáticas del CVP450 que intervienen en el metabolismo del darunavir y a no haberse completado el desarrollo de la

barrar hamachenechelliac. Mis os bedevenuron muertes relacionadas con el tratamiento en crisa de esta despuside de una dosis única de vida (da 25 de vida, l'una se deministration repetida a

dosis de 500 mg/kg entre los das 23 y 50 de vida. Las esposiciones y el petril de toxicidad en los animalis de mayor estad (da 23 de da 26) (betron similares a los observados en ratas adultas. Debido a las diudas

4. Extramose al buerse. ESTUDIOS CLÍNICOS

14 ESTUDIOS CLINICOS

14.1 Descripción de los estudios clínicos en adultos

Los resultados de eficacia de Darunavir comprimidos/ritonavir se basan en los análisis de los datos de 192 semanas de un ensayo en fase III, aleatorizado, controlado y sin enmascaramiento en adultos infectados por el VIH-1 que no habán recibido tratamiento previo con antirertrovirales (TMC114-C214), así como de los datos de 96 semanas de un ensayo en fase III, aleatorizado, controlado y sin enmascaramiento en adultos infectados por el VIH-1 que no habán recibido tratamiento previo con antirertrovirales (TMC114-C214), así como de los datos de 96 semanas de dos ensayos en fase III, aleatorizados y controlados (TMC114-C213 y TMC114-C214), así como de los datos de 96 semanas de dos ensayos en fase III, aleatorizado y controlados (TMC114-C213 y TMC114-C214), así como de los datos de 96 semanas de dos ensayos en fase III, aleatorizado y controlados (TMC114-C213 y TMC114-C214), así como de los datos de 96 semanas de dos ensayos en fase III, aleatorizado y controlados (TMC114-C213 y TMC114-C214), así como de los datos de 96 semanas de un ensayo en fase III, aleatorizado, controlado y sin enmascaramiento en adultos infectados por el VIH-1 que habían recibido tratamiento previo con antirertrovirales (TMC114-C214), así como de los datos de 96 semanas de un ensayo en fase III, aleatorizado, controlado y sin enmascaramiento en adultos infectados por el VIH-1 que habían recibido tratamiento previo con antirertrovirales (TMC114-C214), así como de los datos de 96 semanas de un ensayo en fase III, aleatorizado y controlado y sin enmascaramiento en adultos infectados por el VIH-1 que en adultos infectados por el VIH-1 que en ensayo en fase III, aleatorizado y controlado y sin enmascaramiento en adultos infectados por el VIH-1 que en adultos infectados por el VIH-14.2 Sujetos adultos sin tratamiento previo Estudio TMC114-C211
El estudio TMC114-C211 es un ensayo en fase III, a telestion (Min 14-421) es un ensayo en aes enti, nearorizado, comortizado y sin entrascaralmento, en que se compro barniar comprimisor monarri cour un inglian eviz a dia con lopinarrimonario del considerados en una paste del administración de dos vecesa del do una vez al dia o una vez al dia pasientes administración tratamiento perío con adirectrioria en pasientes del menta del disoproxilo de tenoforir (TDF) una vez al día y 200 mg de emtricitabina (FTC) una vez al día. yrupus recurrion un intantiento de como injo com suo uni de ciunidanta de de usupitorion de tentro (107) una vez ai nei a 194 you inju de ciunidanta (104 you injudicanta de la compania del compania del compania de la compania del la compania del la compania de la compania del Los datos demográficos y las características iniciales estuvieron equilibrados entre el grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir y el grupo del lopinavir/ritonavir (véase la tabla 16). En la tabla 16 se comparan los datos demográficos y las características iniciales entre los pacientes del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo del lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día en

Table 16: Dates demográficos y características iniciales de los pacientes en el estudio TMC114-C211

	Estudio aleatoriza	ido TMC114-C211
	Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC N = 343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día + TDF/FTC N = 346
Características demográficas		
Mediana de edad (años) (intervalo, años)	34 (18-70)	33 (19-68)
Sexo		
Varón	70%	70%
Mujer	30%	30%
Raza		
Blanca	40%	45%
Negra	23%	21%
Hispanoamericanos de ascendencia india o mestiza	23%	22%
Asiática	13%	11%
Características iniciales		
Media de los niveles plasmáticos del ARN del VIH-1 al inicio (log ₁₀ copias/ml)	4,86	4,84
Mediana de la cifra de linfocitos CD4+	228	218
(células/mm³) al inicio) (intervalo, células/mm³)	(4-750)	(2-714)
Porcentaje de pacientes con una concentración viral inicial ≥ 100 000 copias/ml	34%	35%
Porcentaje de pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ < 200 células/mm³ al inicio	41%	43%
n la tabla 17 se presentan los resultados en la semana 192 de lo	s pacientes en tratamiento con Darunavir comprimidos/rii	tonavir 800/100 mg una vez al día del estudio TMC114-C211.
Tabla 17: Resultados virológicos del tratamiento asignado aleat	eriemente del estudio TMC414 CO44 e les 402 comence	

abla 17: Resultados virológicos del tratamiento asignado	aleatoriamente del estudio TMC114-C211 a las 192 semanas	
	Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC N = 343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día + TDF/FTC N = 346
kito virológico: ARN el VIH-1 < 50 copias/ml	70%*	61%
acaso virológico†	12%	15%
n datos virológicos en el margen hasta la semana 192ª Motivos El paciente suspendió su participación en el estudio por un acontecimiento adverso o por muerte [§] El paciente suspendió su participación en estudio por otros motivos [§] Faltan datos correspondientes a se e [§] margen de tiempo pero el paciente continuaba en el estudio	5% 13% < 1%	13% 12% 0%
= número total de sujetos con datos IC 95 %: 1,9; 16,1 Incluye a los pacientes que suspendieron su participación semana 102 y los pacientes con un cambio en el tratamie	en el estudio antes de la semana 192 por falta o pérdida de efica	cia, los pacientes con ≥ 50 copias en el margen hasta la

semana 192 y 10s pacier De 186 a 198 semanas. re rou a ra oseitatus.

To a consistance que suspendieron su participación en el estudio por un acontecimiento adverso o muerte en cualquier momento desde el día 1 durante el margen de tiempo si omo consecuencia no tabla dados virológicos sobre el tratamiente durante el margen es especificado.

Tors incluye: retarda de clonosentimiento, pérdida durante el seguiniento, etc., si la concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio era < 50 y concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio era < 50 y concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio era < 50 y concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio era < 50 y concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio era < 50 y concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio era < 50 y concentración viral en entre concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio era < 50 y concentración viral en entre concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio era < 50 y concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio era < 50 y concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio era < 50 y concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio en el estudio

constant.

En el estudio TMC114-C211, a las 192 semanas de tratamiento, la mediana de aumento respecto al inicio de las cifras de linfocitos CD4+ fue de 258 células/mm3 en el grupo de Darunavir comprimidos/ritonavis 600 (100 mg univez us dive y 6253 células/mm3 en el grupo de Darunavir comprimidos/ritonavis 600 (100 mg univez us divey 6253 células/mm3 en el grupo de Darunavir comprimidos/ritonavis 600 (100 mg univez us divey 6253 células/mm3 en el grupo de Darunavir comprimidos/ritonavis 600 (100 mg univez us divey 600 (100 mg u 1.3 Seption 3 ambies on point of the seption of the que manum assignamente un animante de ses minimente.

En la tabla 18 se comparan los datos demográficos y las características iniciales entre los pacientes del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y los pacientes del grupo de Darunav comprimidos de la comprimido del comprimido de la comprimido

	Estudio aleatoriza	do TMC114-C229	
	Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TFO N = 294	Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día t+ TFO N = 296	
Características demográficas			
Mediana de edad (años) (intervalo, años)	40 (18-70)	40 (18-77)	
Sexo			
Varón	61%	67%	
Mujer	39%	33%	
Raza			
Blanca	35%	37%	
Negra	28%	24%	
Hispanoamericanos de ascendencia india o mestiza	16%	20%	
Asiática	16%	14%	
Características iniciales			
Media de los niveles plasmáticos del ARN del VIH-1 al inicio (log ₁₀ copias/ml)	4,19	4,13	
Mediana de la cifra de linfocitos	219	236	
CD4+ (células/mm ³) al inicio (range, cells/mm ³)	(24-1306)	(44-864)	
Porcentaje de pacientes con una concentración viral inicial ≥ 100 000 copias/ml	13%	11%	
Porcentaje de pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ < 200 células/mm³ al inicio	43%	39%	
Mediana del nivel de cambio del darunavir (intervalo)*	0,50 (0,1-1,8)	0,50 (0,1-1,9)	
Mediana del número de mutaciones asociadas a resistencia ^T :			
a los IP	3	4	
a los INNTI	2	1	
a los INNTI	1	1	
Porcentaje de pacientes con sensibilidad a todos los IP disponibles al inicio	88%	86%	
Porcentaje de pacientes con la cifra siguiente de mutaciones a los principales inhibidores de la proteasa al inicio† :			
0	84%	84%	
1	8%	9%	
2	5%	4%	
≥3	3%	2%	
Mediana de ARV utilizados previamente [‡] :			
INTI	3	3	
INNTI:	1	1	
IP (excluido el ritonavir a dosis bajas)	1	1	

* En función del fenotipo (Antivirogram®) † Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et ál. Update of the drug ‡ Contando únicamente los ARV y a excepción del ritonavir a do		d 2008; 16(5): 138 a145
		nprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día del estudio TMC114-C229.
Tabla 19: Resultados virológicos del tratamiento asignado alea	atoriamente del estudio TMC114-C229 a las 48 semanas	
	Estudio alea	torizado TMC114-C229
	Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TFO N = 294	Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TFO N = 296
Éxito virológico ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	69%	69%
Fracaso virológico*	26%	23%
Sin datos virológicos en el margen hasta la semana 48 [†] Motivos		
El paciente suspendió su participación en el estudio por un acontecimiento adverso o por muerte [‡]	3%	4%
El paciente suspendió su participación en el estudio por otros motivos [§]	2%	3%
Faltan datos correspondientes a ese margen de tiempo [†] pero el paciente continuaba en el	0%	< 1%

La media de aumento respecto al inicio de las cifras de linfocitos CD4+ fue similar en ambos grupos de tratamiento (108 células/mm3 en el grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 800/100 mg una vez al día y 112 células/mm3 en el grupo de lopinavir/ritonavir 600/100 mg al día, respectivamente).
Estudio TMC114-C214
El estudio TMC114-C221 és un ensayo en tase III, aleatorizado, controlado y sin emmascaramiento, en el que se comparó Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que habian recibido tratamiento previo con antirretrovirales pero no con lopinavir/ritonavir. Se administró a ambos grupos un tratamiento de fondo optimizado (TFO) consistente en al menos 2 antirretrovirales (NIT) con o sin INNTI).
Los pacientes infectados por el VIH-1 que reunian los requisitos para participar en este ensayo tenían niveles plasmáticos de ARM del VIH-1 superiores a 1000 copias/mly recibieron tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante un mínimo de 12 semanas. La respuesta virológica se definió como una concentración viral confirmada de ARM del VIH-1 en plasma inferior a 400 copias/ml. En los análisis se incluyó a 595 pacientes del estudio TMC114-C214 que habían completado 96 semanas de tratamiento o que habían suspendido el tratamiento antes de ses momento.
Los datos demográficos y las características iniciales estuvieron equilibrados entre el grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir y el grupo del lopinavir/ritonavir (véase la tabla 20). En la tabla 20 se comparan los datos demográficos y las características iniciales entre los pacientes del grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y los pacientes del grupo de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos

Tabla 20: Datos demográficos y características iniciales de los pacientes en el estudio TMC114-C214

	Estudio aleatorizado TMC114-C214	
	Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TFO N = 298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + TFO N = 297
Características demográficas		
vlediana de edad (años) intervalo, años)	40 (18-68)	41 (22-76)
Sexo		
Varón	77%	81%
Mujer	23%	19%
Raza		
Blanca	54%	57%
Negra	18%	17%
fispanoamericanos de ascendencia india o mestiza	15%	15%
Asiática	9%	9%
Características iniciales		
Media de los niveles plasmáticos del ARN del VIH-1 al inicio (log ₁₀ copias/ml)	4,33	4,28
Mediana de la cifra de linfocitos CD4+ (células/mm³) al inicio (intervalo, células/mm³)	235 (3-831)	230 (2-1096)
Porcentaje de pacientes con una concentración viral inicial ≥ 100 000 copias/ml	19%	17%
Porcentaje de pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ < 200 células/mm3 al inicio	40%	40%
Aediana del nivel de cambio del larunavir (intervalo)	0,60 (0,10-37,40)	0,60 (0,1-43,8)
fediana del nivel de cambio del opinavir (intervalo)	0,70 (0,40-74,40)	0,80 (0,30-74,50)
Mediana del número de mutaciones asociadas a esistencia; los INTT Los INNTT	4 1 2	4 1 2
Porcentaje de pacientes con la cifra siguiente de mutaciones a os principales imibilidores de la proteasa al inicio":	78% 8% 13%	80% 9% 11%
Mediana de ARV utilizados previamente!: INTI INNTI: IP (a excepción del ritonavir a dosis bajas)	4 1 1	4 1 1
Porcentaje de pacientes con resistencia ⁴ a todos los IP	2%	3%

		Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg	Lopii
TAI	TABLA 21: RESULTADOS VIROLÓGICOS DEL TRATAMIENTO ASIGNADO ALE	EATORIAMENTE DEL ESTUDIO TMC114-C214 A LAS 9	6 SEMANAS
	n la tabla 21 se presentan los resultados en la semana 96 de los pacientes	en tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir	600/100 mg dos
§	§ IP ya comercializados en el momento de la inclusión en el estudio.		
Ť	T Contando únicamente los ARV y a excepción del ritonavir a dosis bajas. ‡ EN FUNCIÓN DEL FENOTIPO (ANTIVIROGRAM®)		
_	2006. Top HIV Med 2006; 14(3): 125 a 130	o matations in the 1.1 an	

IA TADIA 21: RESULTADOS VIROLÓGICOS DEL TRATAMIENTO ASIGNADO			
	Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TFO N = 298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + TFO N = 297	
xito virológico ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	58%	52%	
racaso virológico*	26%	33%	
IN DATOS VIROLÓGICOS EN EL MARGEN HASTA LA SEMANA 96! MOTIVOS El paciente suspendió su participación en el estudio por un acontecimiento adverso o por muerte [‡] El paciente suspendió su participación en el estudio por otros motivos §	7% 8%	8% 7%	
Faltan datos correspondientes a ese margen de tiempo [†] pero el paciente continuaba en el estudio l= número total de sujetos con datos	1%	< 1%	

¹ Incluye los pacientes que suspendieron su participación en el estudio antes de la semana 96 por falta o pérdida de eficacia, los pacientes con ≥ 50 copias en el margen hasta la semana 96 y os pacientes con un cambio en el TFO no permitido por el protocolo. Márgenes de 90 a 102 semanas. Incluye pacientes que suspendieron su participación en el estudio por un acontecimiento adverso o muerte en cualquier momento desde el día 1 durante el margen de tiempo si como consecuencia no había datos virológicos sobre el tratamiento durante el margen especificado. § Otros incluye: retirada del consentimiento, pérdida durante el seguimiento, etc., si la concentración viral en el momento de la suspensión de la participación en el estudio era < 50 copias/ml.

En el estudio TMC114-C214 en las 96 semanas de tratamiento, la mediana de aumento respecto al inicio de las cifras de linfocitos CD4+ fue de 81 células/mm3 en el grupo de Darunavir comprimidos/ritonav 600/100 mg dos veces al día y de 93 células/mm3 en el grupo de lopinavir/infonavir 40/100 mg dos veces al día y el de 93 células/mm3 en el grupo de lopinavir/infonavir 40/100 mg dos veces al día y el des des desta de 18/10 mg Studios TMC114-C213 y TMC114-C202

Los estudios TMC114-C213 y TMC114-C202 son ensayos en fase IIb aleatorizados y controlados, realizados en pacientes adultos con un nivel alto de resistencia a los IP, y que constan de dos partes: una parte inicial de bisqueda de dosis con enmascaramiento parcial y una segunda parte a largo plazo en la que todos los pacientes asignados aleatoriamente a Darunavir comprimidos/ritonavir recibieron la dosis recomendada de 000/100 mg dos veces al dia.

Los pacientes intelledades por el VIH-1 que reunian los requisitos para participar en estos ensayos tenian niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 superiores a 1000 copias/ml, habian recibido tratamiento previo con IP, INMT is NTT, presentiatan como mínimo una mutación a uno de los IP principates (1000), MAHOL, GARV, ISOLAV, VS2A/TRS, 1584, 130M), en la selección y, en ese momento, ilevaban recibidendo tratamiento nel recibidendo retarmiento de la como de la co e la nálisis agrupado de los estudios TMC114-C213 y TMC114-C202, los datos demográficos y las características iniciales estuvieron equilibrados entre el grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir y el grupo de comparación con IP (véase la tabla 22). En la tabla 22 se comparan los datos demográficos y las características iniciales entre los nacientes del anuna de Darunavir comprimidos/ritonavir 2001/100 may des

	Estudios aleatorizados TMC114-C213 y TMC114-C202		
	Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TFO N = 131	IP de comparación + TF0 N = 124	
Características demográficas			
Mediana de edad (años) (intervalo, años)	43 (27-73)	44 (25-65)	
Sexo			
Varón	89%	88%	
Mujer	11%	12%	
Raza			
Blanca	81%	73%	
Negra	10%	15%	
Hispanoamericanos de ascendencia india o mestiza	7%	8%	
Características iniciales			
Media de los niveles plasmáticos del ARN del VIH-1 al inicio (log ₁₀ copias/ml)	4,61	4,49	
Mediana de la cifra de linfocitos CD4+ (células/mm ³) al inicio (intervalo, células/mm ³)	153 (3-776)	163 (3-1274)	
Porcentaje de pacientes con una concentración viral inicial > 100 000 copias/ml	24%	29%	
Porcentaje de pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ < 200 células/mm ³ al inicio	67%	58%	
Mediana del nivel de cambio del darunavir	4,3	3,3	
Mediana del número de mutaciones asociadas a resistencia*:			
a los IP	12	12	
a los INNTI	1	1	
a los INNTI	5	5	
Porcentaje de pacientes con la cifra siguiente de mutaciones a los principales inhibidores de la proteasa al inicio*:			
≤1	8%	9%	
2	22%	21%	
≥3	70%	70%	
Mediana de ARV utilizados previamente [†] :			
INTI	6	6	
INNTI:	1	1	
IP (excepto el ritonavir a dosis bajas)	5	5	
Porcentaje de pacientes con resistencia [†] a todos los IP disponibles al inicio, excepto el tipranavir y el darunavir	63%	61%	
Porcentaje de pacientes con uso previo de enfuvirtida	20%	17%	

† En función del fenotipo (Antivirogram®) ‡ IP ya comercializados en el momento de la inclusión en el estudio.				
En la tabla 23 se presentan los resultados en la semana 96 de los pacientes FMC114-C213 y TMC114-C202.	s en tratamiento con la dosis recomendada de Darunavir comprimidos/	ritonavir 600/100 mg dos veces al día de los estudios agrupados		
Tabla 23: Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente hasta la				
	ESTUDIOS ALEATORIZADOS TMC114-C213 Y TMC114-C202			
	Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TFO N = 131	IP de comparación + TFO N = 124		
Pacientes con respuesta virológica confirmada al menos 1 log ₁₀ del ARN del VIH inferior al valor basal hasta la semana 96 (< 50 copias/ml en la semana 96)	57% (39%)	10% (3%)		
Fracasos virológicos	29%	80%		
Falta de respuesta inicial*	8%	53%		
Rebote†	17%	19%		
Nunca eliminaron la concentración viral†	4%	8%		
Muerte o suspensión por acontecimiento adverso	9%	3%		
Suspensión por otros motivos	5%	7%		
* ·	le los niveles de ARN del VIH-1 de 0,5 log ₁₀ respecto al inicio en la ser ción viral), pero sin una caída de 1 log10 confirmada en la concentració			

Pacientes que nunca alcanzaron una caída confirmada de 1 log₁₀ en la concentración viral antes de la semana 96. En los estudios agrupados TMC114-C213 y TMC114-C202 hasta las 48 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes con niveles de ARN del VIH-1 inferiores a 400 copias/ml en el grupo de Darunavi comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos vecés a diús en comparación con el grupo comparativo de 1P fue del 55 % y del 14,5 %, respectivamente. Además, la media de los cambios en los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 on respecto al inición fue de 1,69 log₁₀₀ copias/ml en el grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y de 0,37 log₁₀₀ copias/ml en el grupo comparativo de 1P. La media de aumento, respecto al inición fue de si cifras de linicións CO4+ tue mayor en el grupo de Darunavir comprimidos/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (130 cellulas/mm²) que en el grupo comparativo de 1P (1 14.4 Niños

14.4 Ninos

Se evaluaron el perfil farmaccionético, la seguridad y la actividad antiviral de Darunavir comprimidos/ritonavir en tres estudios multicéntricos, aleatorizados y sin enmascaramiento.

Estudio TNACH-14-C212

Los pacientes, niños de 6 a 17 años y peso superior o igual a 20 kg que hablan recibido tratamiento previo, lueron estratficados en función de su peso (superior o igual a 20 kg e inferior a 30 kg, superior o igual a 30 kg e inferior a 40 kg, y superior o igual a 40 kg) y recibieron Darunavir comprimidos con Ritonavir cápsulas o solución oral más un tratamiento de fondo consistente en al menos dos antirretrovirales que no designado de consistente en al menos dos antirretrovirales que no tolerar Ritonavir solución oral (p. el, aversión a su sabor) pudieron cambiar a la formulación en cápsulas. De los 44 niños que recibieron Ritonavir solución oral, 23 cambiaron a la formulación en cápsulas de 100 mg y superaron la dosis de finoavir basada en el poso si on beservas cambios en la seguridad.

La mediana de edad de los 80 niños distribuidos aleatoriamente era de 14 años (intervalo de 6 a 17 años), E 17 % eran varones, el 54 % bilacionos, el 30 % negros, el 9 % inspanoamericanos de ascendencia india o mestro, y el 8 %, de traz pasta del en invelo participado de 1 a 1005 celulas/mm². En total, el 38 % de los siños presentó niveles plasmiticos de ARM del VIH-1 al inicio ≥ 100 000 copias/mí. La mayoria (79 %) había recibido previamente como minimo un fWiTf y el 86 % el 100 celulas/mm². En completaron el periodo de 24 semanas. De los pacientes que suspendieron el tratamiento, uno lo hizo por un acontecimiento adverso. Otros dos pacientes los suspendieron por otros entivos: uno por fatta de camplimiento y otro porque es trasladó.

El porcental gel en niños (85 %) completaron el periodo de 24 semanas. De los pacientes que suspendieron el tratamiento, uno lo hizo por un acontecimiento adverso. Otros dos pacientes los suspendieron por otros entivos: uno por fatta de camplimiento y otro porque es trasladó.

El p

La mediana de dad de los 12 fillós esignados alestroamente ar de 14.4 años (intervalo de 12.6 a 17.3 años). El 33.3 % eran varones, el 58.3 % blancos y el 41,7 % negros. La media de de nivel plasmático basal de ARN del VIH-1 flue de 4,72 log₁₀ copias/mil y la mediana de la cilra basal de lintocitos CD4+ fue de 282 células/mm³ (intervalo: de 204 a 515 células/mm³). En total, el 41,7 % de los niños presentó niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 al ficio (2000 copias/mil y la mediana de la cilra basal de lintocitos CD4+ fue de 282 células/mm³ (intervalo: de 204 a 515 células/mm³). En total, el 41,7 % de los niños presentó niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 al ficio (2010 000 copias/m²). CD4+ fue de 221 × 10º células/l.

16 SUMMISTRO/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Darunavir 400 mg comprimidos consiste en comprimidos recubiertos de color naranja, biconvexos, ovalados y con bordes biselados, marcados con una «H» en una cara y «189» en la otra. Se presenta de la signiente manera:

onsiste en comprimidos recubiertos de color naranja, biconvexos y ovalados, marcados con una «J» en una cara y «7» en la otra. Se presenta de la siguiente manera: runavir 600 mg comprimidos cor iscos de 60 (NDC 68554-3068-0) Consérvelo a una temperatura igual o inferior a 30 °C, Mantenga el envase bien cerrado, protegido de la luz y la humedad. 17 INFORMACION DE ASSESORAMIENTO PARA EL PACIENTE (Vissa la ficha tecinica aprobada por la PAZ Información para el paciente e instrucciones de uso]).
En la etiqueta de los frascos del producto se incluye una declaración para los pacientes y profesionales sanitarios: ADVERTENCIA: averigüe qué medicamentos NO deben tomarse con Darunavir comprimidos.
Existe un prospecto para su uso como información para el paciente.
Información sobre el tratamiento con Darunavir comprimidos
Darunavir comprimidos no cura la infección por el VIII-1 y los pacientes pueden seguir experimentando signos y sintomas asociados a la infección por el VIII-1, incluidas infecciones oportunistas. Mientras dure el tratamiento no Darunavir comprimidos, los pacientes deberán permanecer bajo la vigilancia de un médico.

Debe recomendarse a los pacientes que eviten comportamientos que puedan contagiar la infección por el VIII-1 a otras personas.

No compartir retultizar augus en otros quipos para injección.

No compartir retultizar augus en otros quipos para injección.

No compartir retultizar augus en otros quipos para injección.

No compartir retultizar augus en otros quipos para injección.

No compartir artículos personales que puedan contener sangre o líquidos corporales, como cepillos de dientes y cuchillas de afeitar.

No mantener relaciones exuales sin protección. Practicar siempre sexo seguro utilizando un preservativo de látex o de poliuretano para reducir las probabilidades de contacto con semen, secreciones vaginales o sangre durante las relaciones sexuales. No dar el pecho. Se desconoce si el darunavir puede pasar al bebé a través de la leche materna y si esto podría causarle algún daño. Además, las madres con el VIH-1 tampoco deben amamantar a sus bebés porque el VIH-1 puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Britanciones de uso

Se debe indicar a los pacientes que tomen Darunavir comprimidos y ricnavir (NDRVIR®) con alimentos todos los días como se lo hayan recetado. Se debe indicar a los pacientes que tomen Darunavir comprimidos y ricnavir (NDRVIR®) con alimentos todos los días como se lo hayan recetado. Se debe indicar a los pacientes que traquen los comprimidos entenos con una bebida como aqua o leche. Darunavir comprimidos siempre debe usarse con ritonavir (NDRVIR®) en combinación con otros tármacos antirretrovirales. Los pacientes no deben alterar la dosis ni de Darunavir comprimidos ni de ritonavir (NDRVIR®), ni interrumpir el tratamiento con Darunavir comprimidos sin consultarlo primero con su médico. de Darmawr comprimidos in de ritionavir (MUNVIN[®]), ni interrumpir la administración de ritionavir (NUNVIN[®]), ni interrumpir la tratamiento con Darmawr comprimidos sin consultario primero con su medico.

Si un paciente no toma juna dosis de Darmawri comprimidos de la foresta y de ritionavir (NUNVIN[®]) durante un intervalo supriera ra la priesa se le debe indicar que sepere a foresta que se tempera seguin la pauta que sigue. Si un paciente no toma juna dosis de Darmawri comprimidos y de ritionavir (NUNVIN[®]) durante un intervalo inferior a 12 horas, se le debe indicar que tome immediatamente la dosis de Darmawri comprimidos y de ritionavir (NUNVIN[®]) que, después, tome la siguiente dosis de Darmawri comprimidos y de ritionavir (NUNVIN[®]) que, después, tome la siguiente dosis de Darmawri comprimidos y de ritionavir (NUNVIN[®]) que, después, tome la siguiente dosis de Darmawri comprimidos y de ritionavir (NUNVIN[®]) que, después, tome la siguiente dosis de Darmawri comprimidos y de ritionavir (NUNVIN[®]) que, después, tome la siguiente dosis de Darmawri comprimidos y de ritionavir (NUNVIN[®]) que, después, tome la siguiente dosis de Darmawri comprimidos y de ritionavir (NUNVIN[®]) que, después, tome la siguiente dosis de Darmawri comprimidos y de ritionavir (NUNVIN[®]) que, después, tome la siguiente dosis de Darmawri comprimidos y de ritionavir (NUNVIN[®]) que, después, tome la siguiente dosis de Darmawri comprimidos y de ritionavir (NUNVIN[®]) que, después, tome la siguiente dosis de Darmawri comprimidos de vicenar que la después de Darmawri comprimidos de vicenar que la de la discontrationa de la discontration d Pacientes que toman Darunavir comprimidos dos veces al día
Si un paciente no toma una doisis de Darunavir comprimidos o de ritonavir (NORVIR®) durante un intervalo superior a 6 horas, se le debe indicar que espere a tomar la siguiente dosis de Darunavir comprimidos y de ritonavir (NORVIR®) durante un intervalo interior a 6 horas, se le debe indicar que espere a tomar la siguiente dosis de Darunavir comprimidos y de ritonavir (NORVIR®) durante un intervalo interior a 6 horas, se le debe indicar que tome immediatamente la dosis de Darunavir comprimidos y de ritonavir (NORVIR®) que, después, tome la siguiente dosis de Darunavir comprimidos y de ritonavir (NORVIR®) que, después, tome la siguiente dosis de Darunavir comprimidos y de ritonavir (NORVIR®) cuando le que según la posita que según. Es posit

Hepatloriscidad

See debe informar a los pacientes de que se ban notificado casos de hepatitis medicamentosa (n. ej., hepatitis aguda, hepatitis citolitica) con Darunavir comprimidos administrado de forma concomitante con 100 mg de ritonavir. Vigile la función hepática antes y durante el tratamiento, especialmente en pacientes con hepatitis crónica subyacente o cirrosis, o que presenten elevaciones de las transaminasas antes del tratamiento. Se has comunicados casos de lesión hepática adjunore mortales. Curantes la farmacovigiancia. Se debe informar a los pacientes de los cirrosis es obrigos de los problemas hepáticos, que pueden incluir ictericia en piel u ojos, orina oscura (del color del té), hoces pátidas, náuseas, vómitos, pérdida de apetito o dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho del abdomen. Recurines cultimes graves

Recurines cultimes graves

Se debs informar a los pacientes de que se han notificamente de recurse aprese, tales como prindrom de Stevens-Johnson, scanteram medicamenteso con cenientia y aintermas sistámicos, y control de la constitución de la control de Debe indicarse a las pacientes que utilizan anticonceptivos con estrógenos que usen otros métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Darunavir comprimidos/ritonavir, ya que pueden disminuir los niveles hormonales. Redistribución adiposa
Se debe informar a los pacientes de que puede producirse una redistribución o acumulación de la grasa corporal con el tratamiento antirretroviral (incluido Darunavir comprimidos/ritonavir) y que se desconocen
la causar y los devisos à alurgo plazo de estas reacciones sobre la salud.

HETERO™
HETERO LAB LIMITED
UNITION
HEILI (12-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad, Telangana state, INDIA.
Revisado: mayo de 2014 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Darunavir comprimidos (duh-ROO-nah-veer) (dul-ROO-nah-veer)

Lea esta Información para el paciente antes de empezar a tomar Darunavir comprimidos cada vez que renueve la receta. Puede contener información nueva. Esta información no sustituye a la conversación sobre su entermedad o su tratamiento con el protesional sanitario que le atiende.

Les tambénia facta factacina de NORIVE (infonavir).

¿Cust es la información más importante que debo concer sobre Darunavir comprimidos?

Darunavir comprimidos puede tener interacciones con otros medicamentos y causar efectos secundarios graves. Es importante que conozca qué medicamentos no deben tomarse con Darunavir comprimidos. Conspiler de apartado ¿Quáde no debe tomar la brunavir comprimidos?

 Darmavir comprimidos puede casars problemas de higado. Apuna personas que toman Darunavir comprimidos en combinación con NORVIR® (ritonavir) han desarrollado problemas de higado potencialmente mortales. El profesional sanitario que le aitende debe hacerte análisis de sangre antes y durante el tratamiento combinado con Darunavir comprimidos. Si tiene hepatitis 8 o C crónica, el profesional sanitario que le atiende debe hacerte análisis de sangre de control con mayor frecuencia porque usted tiene más probabilidades de presentar problemas de higado.

Informe al profesional sanitario que le atiende debe hacerte análisis de sangre de control con mayor frecuencia porque usted tiene más probabilidades de presentar problemas de higado.

Informe al profesional sanitario que le atiende deb presenta alguno de los siguientes sintomas y signos de problemas de higado: orina oscura (del color del té), coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos, vómitos, dolor o sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas, pérdida de apetito. Darunavir comprimidos puede causar reacciones cutáneas o erupción graves o potencialmente mortales. A veces estas reacciones y erupciones cutáneas pueden llegar a ser graves y necesitar tratamiento en el hospital. Debe llamar immediatamente al profesional sanitario que le atiende si presenta una erupción cutánea. No obstante, inferrampa a toma del tratamiento combinado con Darunavir comprimidos y ritonavir, y llame immediatamente al profesional sanitario que le atienda algún cambio en la pile con los sintonas que se indican trinusción:

ampollas o lesiones cutáneas,
 liagas o úlcras en la boca,
 olos rejos o inflamados, como conjuntivitis.
 a enución cutánea se produce con mayor frecuencia en personas que toman Darunavir comprimidos y raltegravir en combinación que cuando cada uno de estos medicamentos se toma por separado; no obstante, outel est rieva.
Consulte a la aparado "¿Cuáles soa los posibles efectos secundarios de Darunavir comprimidos?" para obtener más información sobre efectos secundarios.

Quide es Darunavir comprimidos?

Que es Damavar comprimidos?
Damavar comprimidos es un mediciamento de venta con receta contra el VIH utilizado con el ritonavir y con otros medicamentos para el VIH para tratar a adultos y niños de 3 años en adelante que presentan infección por el virus de la innunodeficiencia humana (VIH-1). Darunavir comprimidos es un tipo de medicamento para el VIH Ilamado inhibidor de la proteasa. El VIH es el virus que causa el sida (sindrome de innunodeficiencia adquirida). Cuando se usa con otros medicamentos para la infección por el VIH, Darunavir comprimidos puede reducir la cantidad del VIH que tiene en la sangre (to que se lara "concentación" vial"). Darunavir comprimidos también puede contribuir a aumentar el número de un tipo de glóbulos biancos lismados linfocitos CD4 (1), que le ayudan a combatir otras infecciones. Reducir la cantidad del VIH y aumentar el número de finfocitos CD4 (1) en la sangre puede contribuir a mejorar su sistema immunitario. A su vez, esto puede disminuir el riesgo de muerte o el de contraer infecciones, que es algo que sucede cuando el sistema immunitario esta debilitado (infecciones oportunista). esta debitado (inteccones oportunistas).

Los nificis meneros de 3 años no deben tomar Darunavir comprimidos.

Darunavir comprimidos no cura la infección por el VIH-n el sida su yeate puede seguir teniendo signos y sintomas asociados a la infección por el VIH-1, incluidas infecciones oportunistas. Mientras dure el tratamiento con Darunavir comprimidos, debe permanecer bajo la vigilancia de un médico.

No comparta artículos personales que puedan contener sangre o líquidos corporales, como cepillos de dientes y cuchillas de afeitar.

No mantenar relaciones sexuales sin protección. Practique siempre sexo seguro utilizando un preservativo de látex o de poliuretano para revaginales o sangre durante las relaciones sexuales. vagnames o sangre outrante ais reaciones sexuales.

Pregunte al profesional santiario que la tende si tiene alguna pregunta sobre cómo puede evitar transmitir el VIH a otras personas.
¿Quién no debe tomar la Dannavir comprimidos?

No tome Darunavir comprimidos con ninguno de los siguientes medicamentos:

altruzosina (Uroxatral¹⁰)

altruzosina (Uroxatral¹⁰) medicamentos ergóticos: dihidroergotamina (D.H.E. 45®, Embolex®, Migranaf®), ergotamina (Cafergot®, Ergomar®) metilergonovina,

 midazolami oral (Verlsed"), trizoolam (riscion"),
 el complemento heration hippicio (hypericum perforatum),
 los hipolipemiantes lovastatina (Mexacor®, Altoprev® Advisor®) o sinvastatina (Zocor®, Simcor®, Vytorin®),
 riampolicina (Risdin®, Ritlarde, Ristanates, Rimacatos®),
 esidenatio (Revacios®) solo cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Pueden producirse problemas graves si usted o su hijo toma alguno de estos medicamentos con Darunavir comprimidos.

¿Qué debo contar a mi médico antes de empezar a tomar Darunavir comprimidos? Darunavir comprimidos puede no ser bueno para usted. Antes de tomar Darunavir comprimidos, hable con el profesional sanitario que le atiende si:

Interpretation on ser queen para usted. Antes de tomar upraneavir comprimidos, nacie con el profesional sanitano que le atiendo es:

tiene problemas de higado, incluida hepatitis B o C,

e sa alérgico a las sulfamidas,

tiene niveles attos de azúcar (diabetes),

tiene hemofilia,

e stá embarzaza o tiene intención de quedarse embarzazda. Se desconoce si Darunavir comprimidos podría causar daños a su bebé antes de nacer.

Registro de embarzazo: usted y el profesional sanitario que la etiende tendrán que decidir si tomar Darunavir comprimidos es lo mejor para usted. Si toma Darunavir comprimidos de labete con profesional sanitario que la etiende tendrán que decidir si tomar Darunavir comprimidos es lo mejor para usted. Si toma Darunavir comprimidos de labete con a profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo le profesional sanitario que la etiende para averigar cómo la profesional sanitario que la etiende para averigar cómo la profesional sanitario que la etiende para averigar cómo la profesional sanitario que la etiende para averigar cómo la profesional sanitario que la etiende para averigar cómo la profesional sanitario que la etiende para averigar cómo la profesional sanitario que la etiende para averigar cómo la profesional sanitario que la etiende para averigar cómo la profesional sanitario que la etiende para averigar cómo la profesional sanitario que la etiend

 está armamantando a su bebé o tiene intención de hacerlo. No dé el pecho a su bebé. Se desconoce si el darunavir puede pasar a su bebé a través de la leche materna y si esto podría causarle algún daño. Además, las madres con el VIH-1 tampoco deben amamantar a sus bebés porque el VIH-1 puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Informe al profesional sanitario que le aténide de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con y sin recenta médica, las vilaminas y los complementos a base de plantas medicinales. Darunavir comprimidos puede interaccionar con determinados medicamentos y causar efectos secundarios graves.

Darunavir comprimidos puede afectar a la acción de tors medicamentos y causar efectos secundarios graves. овително hable con el profesional sanitario que le atiende si toma alguno de los medicamentos que se indican a continuación. Se proporciona el nombre genérico seguido de ejemplos de posibles nombres de marcas con ese principio activo:

medicamentos para tratar el VIH, meucamentos para tratar el VIH.
anticonceptivos con estrógenos (pildora anticonceptiva). Darunavir comprimidos podría reducir la eficacia de este tipo de anticonceptivos. Debe utilizar otros métodos anticonceptivos adicio
preservativos, como medida de precaución,
medicamentos para prevenir el rechazo de un trasplante de órganos, como ciclosporina (Gengraf[®], Sandimmune[®]), Neoral[®]), tacrolimús (Prograf[®]) y sirolimús (Rapamune[®]),
antiemetero/lumefantrina (Coartem[®]),

artemeterofumefantria (Coartem®),
atoroastian (Lipito®),
bespridi (Bepadin®, Vascor®),
bocepreir (Victrelis®)
bosentian (Tactee®)
buprenorfina (Butrans®, Buprenex®, Subutex®),
buprenorfina/haloxona (Subxone®, Zubsor®),
carbamacepina (Carbatro®, Equero®, Tegreto®, Epito®),
claritromicina (Preppas® Buxin®),
calcibicina (Coros® Co-Derbasecid®) colchicina (Colcrys®, Col-Probenecid®), desipramina (Norpramin®), dexametasona (Ozurdex®), uexameasona (uzuruez-),
digoxina (Lanosin[®]),
felodigino (Plendil[®]),
felodigino (Plendil[®]),
fluciacisona (Advair Diskus[®], Veramyst[®], Flovent[®], Flonase[®]),
firaconazol (Sporanox[®], Onmel[®]),
fetoconazol (Kinzara[®]),
filodozina (Xylozine Viscous[®]),
materiacis (Attachasora[®])

Ildocalna (Xylocaine Viscous®),
metadona (Methadose®),
metoprolo (Lopresso,® Toprol-XL®),
nicardipino (Carden®),
nifedipino (Procardis®, Adalat CC®, Afeditab CR®),
paroxetina (Paxil®, Pexava®),
fenobarbital,
fentiorina (Dilantin®, Phenytek®),
pravastatina (Pavacho®),
proyastatina (Pavacho®),
proyastatina (Pavacho®),
progadenona (Rythmo®),
queitajina (Seroque®),
rifabutina (Mycobutin®),
risperiodona (Risperda®),
rosuvastatina (Costor®),
salmetero (Advair®, Serevent®),
sidenafilo (Valgar®, Revatio®),
tadalatilo (Calis®, Adorica®),
tadadatilo (Calis®, Adorica®),
telaperevi (Incivek™),
toridazina (Mellani®),
toridazina (Mellani®),
voridazina (Mellani®),
varidania (Countama (Deptro®, Depyre®)),
warfarina (Countamin®, Jantoven®),
varidenafilo (Centra®, Staxyn®),
voriconzozo (Vfend®),
Esta no es una lista completa de los medicamentos s
ea eats senuru de si el medicamento que toma apare

vonconazol (Vender)
 Esta nes usua lasta completa de los medicamentos sobre los que debe informar al profesional sanitario que le atiende si los está tomando. Pregunte al profesional sanitario que le atiende o a su farmacéutico si no está seguro de si el medicamento que forma parcec en esta lista. Conozca los medicamentos que esta tomando. Conserve uma lista de los medicamentos que está tomando y entre de la mando y enséniesota a su médico o farmacéutico comodo de deu nu never omedicamento. Ne empice a tomar ningún medicamento neve o mentras está chomando Danunavir comprimidos sin habiato primeiro con el profesional sanitario que le atiende.

Zomo debo Darunavir comprimidos todos los días exactamente como le haya indicado el profesional sanitario que le atiende.

Debe tomar el ritonavir (NORVIRP) al mismo tiempo que Darunavir comprimidos.

No cambie la dosis de Darunavir comprimidos y el ritonavir (NORVIRP) on alimentos.

Tome Darunavir comprimidos y el ritonavir (NORVIRP) on alimentos.

 Trague enteros los comprimidos de darunavir con una bebida. Si tiene difficultades para tragar Darunavir comprimidos puede utilizar Darunavir suspensión oral. El profesional sanitario que le atiende le ayudará a decidir si lo mejor para usted es Darunavir comprimidos o suspensión oral. ayouana a ucunia a to mejor para usare es parament comminitudos suspensioni una.

Si su hijo toma Barunavir comprimidos, el profesional sanitario que le atienda decidirá la dosis correcta en función del peso corporal de su hijo. El profesional sanitario que atienda a su hijo le dirá qué cantidad de darunavir (comprimidos o suspensión oral) y qué cantidad de ritonavir ((Agsulas, comprimidos o solución) debe tromar su hijo.

Su hijo debe tomar Darunavir comprimidos al mismo tiempo que el ritonavir y con alimentos. Si su hijo no tolera Ritonavir solución oral, consulte con el profesional sanitario que le atiende.

Si toma demasiada cantidad de Darunavir comprimidos, llame al profesional sanitario que le atiende o acuda immediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano. -Personas que toman Darunavir comprimidos una vez al día:

 Si no toma una dosis de Darunavir comprimidos durante un intervalo de tiempo inferior a 12 horas, tome inmediatamente la dosis de Darunavir comprimidos que no haya tomado. Después tome la dosis siguiente de Darunavir comprimidos a la hora que le toque. oss siguiente de Darunavir comprimidos à a hora que le toque.

Si no toma una dosis de Darunavir comprimidos à a hora que le toque.

Si no toma una dosis de Darunavir comprimidos durante un intervalo de tiempo superior a 12 horas, espere a tomar la siguiente dos Darunavir comprimidos cuando le toque.

Si ae salla una dosis de Darunavir comprimidos, posiço causa de Darunavir comprimidos puede causa de Darunavir comprimidos puede causa de Darunavir comprimidos puede causa refetos secundarios, tales como:

- Consulte «¿Cual de sa la información más importante que debo conocer sobre Darunavir comprimidos?

- Diabetes y niveles altos de azidar (hiperplacemia). Alquanse sersonas que toman inhibitoires de la protessa como Darunavir comprimidos puede causa de azidar (hiperplacemia). Alquanse sersonas que toman inhibitoires de la protessa como Darunavir comprimidos pueden llegar a tener niveles altos de azidar (hiperplacemia). Alquanse sersonas que toman inhibitoires de la protessa como Darunavir comprimidos pueden llegar a tener niveles altos de azidar (hiperplacemia). Alquanse de desarro desarrollar diabetes, o puede empeorar la diabetes que ya tenian. Hable con el protesional sanitario que le atiende si observa que tiene más sed u orina más a menudo durante el tratamiento con Darunavir comprimidos.

comprimidos.

Cambios en la grasa corporal. Estos cambios pueden producirse en personas que siguen un tratamiento con antirretrovirales. Estos cambios pueden incluir un aumento de la grasa en la parte superiorde la espalda y el cuello («cuello de bisonite»), las mamas y en torno a la espalda, el pecho y el estómago. También puede producirse una peridica de grasa en piernas, brazos y cara. Se desconocen la causa y los elettos a largo plazo de estas raciones sobre la salia indimunitaria), que pueden producirse un aperidica de grasa en piernas, brazos y cara. Se desconocen la empezar a tomas esta en deciones que llevaban munitario puede fortalecerse y empezar a combatir infecciones que llevaban munch tiempo ocultas en su organismo. Informe inmediatamente al profesional sanitario que la atiende si empieza a tener nuevos sintomas después de empezar a tomar este medicamento para el VIH.

A umendo de las hemorragias en hemofilicas. En algunas personas con hemofilia se produce un aumento de las hemorragias con los inhibidores de la protesas como Darunavir comprimidos. Los efectos secundarios más frecuentes de Darunavir comprimidos son:

Los efectos secundarios más frecuentes de Darunavir comprimidos son:

diarrea,

e calalea,

náuseas,

e colalea,

odor abdominal,

e rupción cutánea,

informe al profesional sanitario que le atiende si tiene alguine fecto secundario que le molesta o que no desaparece.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Darunavir comprimidos. Si desse más información, pregunte al profesional sanitario que le atiende.

Llame a su médico para que le informe sobre los efectos secundarios. Puede comunicar efectos secundarios a la FDA en el número 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar Darunavir comprimidos?

Consérvelo a una temperatura igual o inferior a 30 °C, Mantenga el envase bien cerrado, protegido de la luz y la humedad.

Mantenza Darunavir comprimidos aleidad de temperaturas elevados.

 Mantenga Darunavir comprimidos y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Mantenga Darunavir comprimidos y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre Darunavir comprimidos

Todos de los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre Darunavir comprimidos

Todos de los rectam medicamentos para files distintos de los enumerados en el prospecto para el paciente. No use Darunavir comprimidos para una enfermedad para la que no se le haya recetado. No de Darunavir comprimidos a otras personas, ni aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que podrá perjudicarles. En este prospecto se resume la información más importante sobre Darunavir comprimidos. Si desea más información, hable con el profesional sanitario que le atiende. Puede pedir al profesional sanitario que le atiende o a su farmacéutico información sobre Darunavir comprimidos que se haya escrito para profesionales sanitarios. Cuáles son los componentes de Darunavir comprimidos? Excipientes: dióxido de silice coloidal, crospovidona, estearato de magnesio y celulosa microcristalina silicificada. El recubrimiento del comprimido, Opadry II naranja, contiene FD&C amarillo n.º 6/laca de aluminio de color amarillo ocaso FCF, polietilenglicol, alcohol polivinilico, talco y dióxido de titanio. Esta hoja de Información para el paciente ha sido aprobada por la Food and Drug Administration estadounidense.

STAQUES DA INFORMAÇÃO RELATIVA À les destaques não incluem toda a inform	ação necessária ao uso de darunavir comprimi	idos de forma segura e eficaz. Consul	ite a informação de prescrição completa de darunavir comprimidos.
RUNAVIR comprimidos revestidos por provação inicial nos EUA - 2006 vertências e precauções Reacções cutâneas graves (5.3)	ALTER	IAÇÕES IMPORTANTES RECENTES	04/20
runavir comprimidos é um inibidor da prof	ease do vírus da imunodeficiência humana (VIH- doentes pediátricos com 3 ou mais anos. Darun	avir comprimidos tem de ser co-admir	03/21 ão pelo VIH-1 em doentes adultos. Darunavir comprimidos também está indic nistrado com ritonavir (darunavir comprimidos/ritonavir) e com outros farma
100 mg de ritonavir uma vez por dia às r Doentes adultos já medicados com este vezes por dia às refeições. (2.1)	e doentes adultos já medicados com este tratar efeições. (2.1) tratamento que têm pelo menos uma substituiçã	mento sem substituições associadas a ão associada a resistência ao darunavii	resistência ao darunavir: 800 mg (dois comprimidos de 400 mg) tomados c r: 600 mg (um comprimido de 600 mg) tomados com 100 mg de ritonavir d
Darunavir comprimidos/ritonavir não é n mprimidos de 400 mg e de 600 mg (3)	ecomendado em doentes com compromisso hep	ático grave. (2.3) Posológicas e concentrações	ir baseia-se no peso corporal e não deve exceder a dose de adultos. Darun
-administração com alfuzosina, di-hidroe tamento da hipertensão arterial pulmonar Devido à necessidade de co-administraç	. (4)	vina, cisaprida, pimozida, midazolam o sulte a descrição das contra-indicações	oral, triazolam, hiperição, lovastatina, sinvastatina, rifampicina e sildenafii (p s do ritonavir nas informações de prescrição de ritonavir. (4)
Foram notificados casos de hepatite mer sobretudo em doentes com hepatite crór incluindo alguns casos fatais. (5.2, 6) Foram notificadas reaccões cutâneas que	licamentosa (p. ex.: hepatite aguda, hepatite cito nica subjacente, cirrose ou em doentes com aum	lítica) no tratamento com darunavir co ento das transaminases anterior ao tra de Stevens-Johnson, necrólise epidéri	ımprimidos/ritonavir. Monitorize a função hepática antes e durante a terapêut tamento. Após a comercialização, foram notificados casos de lesões hepática mica tóxica. erupcão cutânea devido a fármacos. com eosinofilia e sintomas
Use com precaução em doentes com ale O uso concomitante de darunavir compris completa antes e durante o tratamento e Os doentes poderão desenvolver diabete	rrgia às sulfonamidas conhecida. (5.4) nidos/ritonavir e alguns outros fármacos pode re: m relação a potenciais interacções medicamento s mellitus ou hiperglicemia. Poderá ser necessár	sultar em interacções medicamentosas sas. (5.5, 7.3) io iniciar ou ajustar as doses de insulin	conhecidas ou potencialmente significativas. Consulte a informação de prescri na ou de fármacos hipoglicemiantes orais. (5.6)
Doentes com hemofilia poderão ter um a Darunavir comprimidos/ritonavir não de darunavir até aos 23 a 26 dias de idade.	(5.11)	de 3 anos de idade, tendo em conside	rração a toxicidade e a mortalidade observadas em ratos juvenis com doses d
ıseas, erupção cutânea, cefaleias, dor abdomin ra comunicar REACÇÕES ADVERSAS SU	al e vómitos. (6) SPEITAS, contacte a Hetero Labs Limited atra	vés do número (+1) 866-495-1995 ou	no mínimo, intensidade moderada (igual ou superior a Grau 2) foram diarr u a FDA através do número (+1) 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwa
A co-administração de darunavir compri interferência nas concentrações dos fárm	midos/ritonavir com outros fármacos pode alter nacos tem de ser considerado antes e durante a t	ar as concentrações de outros fármac terapêutica. (4, 5.5, 7, 12.3). USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS-	os e outros fármacos podem alterar as concentrações de darunavir. O poten
As mães devem ser informadas de que n a secção 17 para obter INFORMAÇÃO D FORMAÇÃO COMPLETA SOBRE A PRESCI	ão deverão amamentar devido à possibilidade de E ACONSELHAMENTO AO DOENTE e a docume RIÇÃO: ÍNDICE*	e transmissão do VIH e de reacções adv ntação para o doente aprovada pela F	DA. Revisto em: 04/20 INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS
ORMAÇÃO COMPLETA SOBRE A PRESCI INDICAÇÕES E USO 1.1 Doentes adultos 1.2 Doentes pediátricos POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO	нули	8	7.1 Potencial de darunavir comprimidos/ritonavir afectar outros fármacos 7.2 Potencial de outros fármacos efectarem o darunavir 7.3 Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente si USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS 8.1 Gravidez 8.1 Gravidez 8.2 Gravidez 8.2 Gravidez 8.3 Gravidez 8.3 Gravidez 8.4 Gravidez 8.5 Gra
2.1 Doentes adultos 2.2 Doentes pediátricos (entre os 3 2.3 Doentes com compromisso hepi FORMAS FARMACEUTICAS E CONCENT 3.4 Darunavir comprimidos 400 mg	itico		8.3 Mães a amamentar 8.4 Uso pediátrico 8.5 Uso geriátrico 8.6 Compromisso hepático 8.7 Compromisso renal
3.5 Darunavir comprimidos 600 mg CONTRA-INDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 5.1 Gerais 5.2 Hepatotoxicidade			SOBREDOSAGEM DESCRIÇÃO FARMACOLOGIA CLÍNICA 12.1 Modo de acção 12.2 Farmacodinámica
5.6 Diabetes mellitus/hiperglicemia5.7 Redistribuição da gordura	es causadas por interacções medicamentosas	13	12.3 Farmacocinética 12.4 Microbiologia TOXICOLOGÍA NÃO CLÍNICA 13.1 Carcinogénese, mutagénese e alterações da
5.8 Síndrome de reconstituição imur 5.9 Hemofilia 5.10 Resistência/resistência cruzada 5.11 Doentes pediátricos REACÇÕES ADVERSAS	itária	14	fertilidade 13.2 Toxicologia e/ou farmacologia animal ESTUDOS CLÍNICOS 14.1 Descrição de estudos clínicos em adultos
6.1 Experiência em ensaios clínicos: 6.2 Experiência em ensaios clínicos: 6.3 Reacções adversas medicamento	adultos já medicados com o tratamento isas graves rus da hepatite B e/ou vírus da hepatite C	16 17	14.2 Participantes adultos naive para o tratamento 14.3 Participantes adultos já medicados com o tratamento 14.4 Doentes pediáfricos APRESENTAĞA/GARMAZENAMENTO E MANUSEAMENTO INFORMAÇÃO DE ACONSELHAMENTO AO DOENTE
6.6 Experiência pós-comercialização ORMAÇÃO COMPLETA SOBRE A PRESCI			io é apresentada uma lista das secções ou subsecções omitidas da informaçã pleta sobre a prescrição.
INDICAÇÕES E USO Doentes adultos unavir comprimidos, co-administrado cor to 1 (VIH-1).	n ritonavir (darunavir comprimidos/ritonavir) e co		tá indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humande.
Doentes pediátricos runavir comprimidos, co-administrado co n idade igual ou superior a 3 anos [ver a :	m ritonavir (darunavir comprimidos/ritonavir) e secção Uso em populações específicas (8.4)].	com outros fármacos anti-retrovirais,	e 3 controlados, com 48 semanas de duração, realizados em doentes naive p doentes adultos em estado clínico avançado e já medicados com o tratamei está indicado para o tratamento da infecção pelo VIH-1 em doentes pediátri
idicação para doentes pediátricos dos 3 a s ensaios abertos de fase 2 realizados em nana para um ensaio em doentes dos 3 ociadas a resistência ao darunavir baseia anos e a criação de modelos e simulação	os 18 anos de idade já medicados com o tratam participantes pediátricos já medicados com trati oos 6 anos de idade). A indicação para doentes se num ensaio aberto de fase 2 com 48 semana farmacocinética para doentes entre os 3 e os 12	pediátricos naîve para o tratamento o s de duração realizado em participante: anos de idade.	plasmáticos de ARN do VIH-1 e das contagens de células CD4+ provenientes emana durante um ensaio em doentes dos 6 aos 18 aos de idade, análise à - u para doentes já medicados com tratamento anti-retroviral sem substituiços s naïve para tratamento anti-retroviral com idade compreendida entre os 12 (
 doentes adultos e pediátricos já Os antecedentes de tratamento e, q 	medicados com o tratamento, deverão s uando disponíveis, os testes genotípicos ou fen	er considerados os seguintes po otípicos deverão orientar a utilização o	ontos ao iniciar a terapêutica com darunavir comprimidos/ritona de darunavir comprimidos/ritonavir [ver a secção Farmacologia clínica (12. a ao tratamento [ver as secções Farmacologia clínica (12.4) e Estudos clínica
Doentes adultos unavir comprimidos tem de ser co-admir pis plasmáticos de darunavir insuficientes doentes que têm dificuldade em engolir d	nistrado com ritonavir para produzir o seu efeito para se atingir o efeito antiviral desejado e altera arunavir comprimidos podem usar darunavir sus	ará algumas interacções medicamentos	dos não seja co-administrado correctamente com ritonavir, terá como result ass.
entes adultos naïve para o tratamento	nprimidos é de 800 mg (dois comprimidos de imento		itonavir (um comprimido/cápsula de 100 mg), uma vez por dia, às refeiç?
Sem substituições associadas a resistêno Formulações: darunavir comprimidos e			tuição associada a resistência ao darunavir* ng (p. ex.: um comprimido de 600 mg) tomado duas vezes por día com ritonav suía de 100 mg) duas vezes por día, às refeições
V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, a doentes já medicados com tratamento primidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas	T74P, L76V, 184V e L89V anti-retroviral, recomenda-se a realização de tes vezes por dia.		súla de 100 mg) duas vezes por dia, às refeições estes genotípicos não forem exequíveis, recomenda-se a posologia de darun
n o objectivo de minimizar o risco de erro	pecial atenção à selecção da dose exacta de daru s de medicação, sobredosagem e subdosagem.		oedido de medicação e à entrega de informações e instruções sobre a posok no seu peso corporal (kg), dose essa que não deve exceder a dose recomend
es da prescrição de darunavir comprimid comprimido, deverá considerar-se o uso ose de darunavir comprimidos/ritonavir r ose recomendada em adultos. Darunavir (de darunavir suspensão oral. ecomendada para doentes pediátricos (dos 3 aos comprimidos deve ser tomado com ritonavir, às i	s 18 anos de idade e com pelo menos 1 refeições.	n engolir os comprimidos. Se uma criança não conseguir engolir de forma fii 10 kg de peso) baseia-se no peso corporal (ver tabelas 2 e 3) e não deve exce
se administrada duas vezes por dia Resultados de dois ensaios realizados	de darunavir comprimidos/ritonavir basearam-s em participantes pediátricos já medicados com em comparação com adultos já medicados com	idade compreendida entre os 3 e 18 a	anos que demonstraram exposições plasmáticas ao darunavir, taxa de respo
Resultados de um ensaio realizado em pa virológica e perfil de segurança similares	rticipantes pediátricos naïve para o tratamento co em comparação com adultos naïve para o tratar farmacocinética na população de crianças dos de não terem sido realizados ensaios clínicos p	om idade compreendida entre os 12 e 1 mento. 3 aos 12 anos de idade originaram pre	8 anos que demonstraram exposições plasmáticas ao darunavir, taxa de respo evisão das exposições plasmáticas ao darunavir similares em comparação o
entes pedidiricos com peso mínimo de 15 varielle 21 Dosa recionentidado para vidente ubstituições associadas a resistência at Peso corporat (kg) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência as "substituições associadas a resistência as comendações posológicas para doentes p Doentes pedidiricos com peso mínimo do sologia para doentes pedidiricos com peso mánimo do sologia para doentes pedidiricos com pero mánimo do sologia para doentes pedidiricos com pero mánimo do sologia para doentes pedidiricos com pero peso corporal (kg) Peso corporal (kg) "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos/ritonavir en Doentes com compromissos henáticos Doentes com compromissos henáticos pedidires pedidos p	kg red yeldnavreus chir yesu imminisi de 19 vir	foram administradas duas vezes por di entres pediátricos di medicados com "sejam nativo de di administrativo di qui darunavir comurimido(s) e tritonavir, es por dia, à si refeições mprimidos 800 mo com ritonavir 100 i mprimidos 800 mo com ritonavir 100 i mprimidos 800 mo com ritonavir 100 i hella, 174P, 1769, 1494 ve L89V et têm pelo menos uma substituição as sir comprimido(s) oral(s) utilizando a s à tenham sido medicados com este tri darunavir comprimido(s) e ritonavir rivezes por dia, às refeições emprimidos 800 mg com ritonavir 100 1541, 174P, 1769, 1949 ve 189V dade (ver as secções Advertências e pr	ia. neste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun lie gridificial sido medicados com este tratamento e que não tenham cápsulas ou comprimidos (100 mg) mg ma sociada a resistência ao darunavir: equinte tabela: atamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistênc comprimidos ou cápsulas (100 mg) mg mg mecauções (5.11) e Toxicologia não clínica (13.2)).
entes pedidiricos com peso mínimo de 15 valeta 2 Podos vacionemidad para docin abalitutojos associadas a resistência a Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a resubstituições associadas a resistência a comendações posológicas para deentes po- Doentes pedidiricos com peso mínimo a sociologia para deentes pedidiricos com p Tabela 3: Dose recomendada para deente a derumavir Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos ritonavir en Doentes com compromisso hepático gracificas (8,6) e Farmacologia cilinica (1000- Darunavir comprimidos 400 mg unavir comprimidos 600 mg unavir co	s pediátricos naive para o tratamento ou do kaj mes pediátricos naive para o tratamento ou do derusavir "Formulação: "Formulação: "Dose: uma v la 30 kg Dannavir co Dannavir co Dannavir co ou darunavir: V111, V321, L351, H271, I591, I5	foram administradas duas vezes por di entres pediátricos di medicados com "sejam rativo de di medicados com "sejam rativo de di medicados com de di medicados com general de dispersa de dispersa de dispersa de dispersa primidios 800 ma com ritonavir 100 ri medimidios 800 ma com ritonavir 100 ri medimidios 800 ma com ritonavir 100 ri de dispersa de dispersa de dispersa de dispersa de ric comprimidio(s) oral(s) utilizando a se da tenham sido medicados com este tri darunavir comprimidio(s) oritonavir rezes por dia, se releições imprimidios 800 mg com ritonavir 100 ri 1541, 174P. 1769. 1849 te 189V dade (ver as secções Advertências e pr dispersa de dispersa de recomendado em prodos por pelicula e com um "u" grava no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "u" grava mente dependentes da enzima (VPSA) retrespendentes da enzima (VPSA)	ia. neste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun ité 19 tétifición siño medicados com este tratamento e que não tenham cápsulas ou comprimidos (100 mg) mg sociada a resistência ao darunavir: eguinte tabela: atamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) mg recauções (5.11) e Toxicologia não cilinica (13.2)). vos ao uso de darunavir comprimidos/ritonavir quando co-administrados a deentes com compromisso hepático grave I eer as secções dos em populaç- ticula e com um 'H' gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado.
entes pedidiricos com peso mínimo de 15 vadella 2 Podes vacionemidad para domi ubstituições associadas a resistência ar Peso corporal (ka) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg inferior. Peso corporal (ka) Peso corporal (ka) Peso corporal (ka) Peso igual ou superior a 40 kg inferior. Peso igual ou superior a 40 kg inferior. Peso corporal (ka) Peso igual ou superior a 40 kg inferior. Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 40 kg inferior. Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 40 kg inferior. Peso igual ou superior a 40	s pediátricos naive para o tratamento ou do kap may pediatricos chi y esta in initiado de 19 kir y que darinavir de 19 kir y que darinavir de 19 kir y que de 19 kir y que de 19 kir y que delidiricos (19 kir y que 19 kir y que	foram administradas duas vezes por di entres pediátricos di medicados com control de del del del del del del del del del del del del del del del del del granta del del del del del del del del del granta del del del del del del del del del granta del del del del del del del del del del del del del del del del del del del	ia. neste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun tabsulas ou comprimidos (100 mg) mg mg sociada a resistência ao darunavir: equinte tabela: alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) mg recauções (5.11) e Toxicologia não clínica (13.2)]. vos ao uso de darunavir comprimidos/ritonsvir quando co-administrados a doentes com compromisso hepático grave Iver as secções Uso em populaç cula e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. vado num dos lados e organismo e para os quais concentrações plasmáti e outros farmacos contra-indicados (que podem levar à redução da eficácia d Comentário clínico
entes pedidiricos com peso mínimo de 15 valeta 2 Podos vacionemidad para docin abalituições associadas a resistência a Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a no destrucción peso mínimo a sociogia para decentes pediátricos com peso mínimo a sociogia para decentes pediátricos com peso mínimo a sociogia para decentes pediátricos com per Tabela 3: Dose recomendada para decente a de arranavir. Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos/ritonavir en Doentes ano que promovisso hepáticos decificas (8, 6) e Farmacologia clínica (12: FORMAS FARMACEUTICAS E CONC. Darunavir comprimidos 400 mg guavir comprimidos 400 mg durár comprimidos 400 mg do comprir Daruravir compr	s pediátricos naive para o tratamento ou do kaj res pediatricos com y esta vinimala de 19 kaj que darunavir Formulação: 1 30 kg Dose: uma y 1 30 kg Donanavir co Dannavir co Danna	foram administradas duas vezes por di entres pediátricos si medicados com "Yaljahm Halwir judra" or Wallahmilitrola jud darunavir comarimido(a). e. ritonavir. e. zen etia, as refeleções mprimidos 600 ma com ritonavir 100 to prominidos 600 ma com ritonavir 100 to 1541., T74P. L76V, 184V e. 189V e etim pelo menos umas substituição as ir comprimido(s) oral(is) utilizando a se a la tenham sido medicados com este se ir comprimido(s) oral(is) utilizando a se ir comprimido 600 ma com ritonavir 100 to 1541., T74P. L76V, 184V e. 189V e. 1541., T74P. L76V, 184V e. 189V e. 1542. Não existem dados disponíveis relativados fritonavir into no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran por pelicula e	ia. Teste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun Teste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun Teste tratamento e que enão tenham Teste a comprimidos (100 ma) Teste a comprimidos (100 ma) Teste a comprimidos (100 ma) Teste a comprimidos cu câpsulas (100 mg) Teste a comprimidos ou câpsulas (100 mg) Teste a comprimidos ou câpsulas (100 mg) Teste a comprimidos cu câpsulas (100 mg) Teste a comprimidos (100 mg)
entes pedidiricos com peso mínimo de 15 varielle 21 Podes vecionemidad para tibultituições associadas a resistência at Pesa corporal (ka) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg e inferior. Peso corporal (kg) Peso corporal (kg) Peso corporal (kg) Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 40 kg e inferior infe	s pediatricos naive para o tratamento ou do kajo mentro de 195 kajo de 195 kaj	foram administradas duas vezes por di entres pediátricos si medicados com "Yaljahm taliwir juria" or tritalentimos fue darunavir comarimido(a). a ritonavir. ex por dia, às refeleções mprimidos 600 mg com ritonavir 100 to 1541, T74P, L76V, 184V e 189V e de mpelo menos uma substituição as ir comprimido(s) oral(is) utilizando a s às tenham sido medicados com ester darunavir comprimido(s) oral(is) utilizando a s ir comprimidos 600 mg com ritonavir 100 to 1541, T74P, L76V, 184V e 189V e dia, às refeleções prominidos 600 mg com ritonavir 100 to 1541, T74P, L76V, 184V e 189V o, Não existem dados disponíveis relativados fritonavir into prominidos 600 mg com ritonavir 100 to 1541, T74P, L76V, 184V e 189V o, Não existem dados disponíveis relativados fritonavir into prodos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" gran no bordos biselados, revestidos por pelicula e por pelicular de de de com pelicular de de com pelicular de de com pelicular de de com pelicular de com p	ia. **reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun **reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun **sessociadas ou comprimidos (100 ma) **ma **sociada a resistência ao darunavir: **aguinte tabela: **atamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistênce **comprimidos ou cápsulas (100 mg) **ma **ma **recauções (5.11) e Toxicologia não clinica (13.2)). **vos ao uso de darunavir comprimidos/ritonavir quando co-administrados a **deentes com compromisso hepático grave feer as seções (5so em populaç **coula e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. **vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. **vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. **vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. **vado num dos lados e "7" gravado no putro lado. **vado num dos lados e "7" gravado no putro lado. **vado sum eliminados do organismo e para os quais concentrações plasmáti **vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. **vado num dos lados e "7" gravado no putro lado. **vado ser serem eliminados do organismo e para os quais concentrações plasmáti **vados filmicos contra-indicados (que podem levar à resução da elicidas d **vados graves e/ou potencialmente fatais, tais como horibentos caracteriza por vasospasmo periférico e isquema dos membros e de outros **va da responsa da elicidad a guar da se de da elicidad a guar da caracteriza por vasospasmo periférico e isquema dos membros e de outros **va da responsa da elicidad a guar da elicidad a g
entes pedidiricos com peso mínimo de 15 valeta 2 Podos vacionemidad para docin abatitutojos associadas a resistência a Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a sociologia para decentes pediátricos com peso mínimo a sociologia para decentes pediátricos com peso mínimo a sociologia para decentes pediátricos com per Tabela 3: Dose recomendada para decente a sociologia para decentes pediátricos com per Tabela 3: Dose recomendada para decente sociologia para decente pediátricos com usar darunavir comprimidos ritonavir en Doentes com compromisso hepático pusar decentra compromisso pusar decentra de los compromissos pusar decentra compromisso de compromisso de pusar de compromisso de compromisso pusatico pusar incompromisos de compromisos de compromisos de compromisos pusaticos (2): PORMAS FARMACEUTICAS E CONCED Darunavir comprimidos 400 mg gas comprir CONTRA-INDICAÇÕES CONTRA-INDI	s pediatricos naive para o tratamento ou do kay rest y pediatricos combres y pediatricos y pediatricos combres y pediatricos y p	foram administradas duas vezes por di entres pediátricos di medicados com registra de la medicados com general de la medicados com perindios 800 ma com intonavir 100 in IS4L, 174P, L76V, I84V e L89V e têm pele menos uma substituição as se ir comprimidos (s) oral(s) utilizando a s da henham sidos medicados com este tra darunavir comprimidos (s) oral(s) utilizando a s da henham sido medicados com este tra darunavir comprimidos (s) oral(s) utilizando a s da henham sido medicados com este tra darunavir comprimidos (s) oral(s) utilizando a s da henham sido medicados com generidos 800 ma com intonavir 100. IS4L, 174P, L76V, I84V e L89V dade I ver as secções Advertências e pr n bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicual e com um "1" grava mente dependentes da enzima (NYPA), labelas 9]. Possibilidade do avintonavir Possibilidade do a ergot que se tecidos. Possibilidade de a orapidados de la comum Possibilidade de la comum Do de contra-indicado Possibilidade de la comum Do de contra-indicado Do de contra-indicado Possibilidade de la comum Do de contra-indicado Do de contra-indicado contra de contra-indicado d	ia. Ieste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun Ieste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun Ieste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun Ieste substituição medicados com este tratamento e que não tenham Ieste substituição associada a resistência ao darunavir: Iesquinte tabela: Ialmento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) Ieste supplemento de la adamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) Ieste supplemento a capsulas (100 mg) Ieste supplemento de darunavir comprimidos/ritonavir quando co-administrados a doneres com compromisso hepático grave Iver as secções Uso em populaç locula e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num "H" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num "H" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num "H" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num "H" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num "H" gravado no outro lado. Ieste actual de com um "H" gravado num "
entes pediátricos com peso mínimo de 15 valente 17 0034 vectomentáda para todes ubstitucições associadas a resistência a Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a "substituições associadas a resistência a "substituições associadas a resistência a comendações posológicas para deentes pe Deentes pediátricos com peso mínimo a sociologia para deentes pediátricos com pe Tabela 3: Dose recomendada para deente ao darunavir Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos/fronavir en Deentes com suce de compressiva de competencia de compressiva de competencia de compressiva de compressiva de compressiva de competencia de compressiva de competencia de compressiva de co	s pediátricos naïve para o tratamento ou do kaj mes piediatricos naïve para o tratamento ou do derusavir de la compania de 18 kg una para o tratamento que de la 30 kg Dannavir co Dannavir co o darunavir: V111, V321, L381, H27, I590, I584M, edidifricos já medicados com este tratamento que es pediátricos com peso minimo de 15 kg que poso mínimo de 15 kg que poso mínimo de 15 kg que poso minimo de 15 kg que poso minimo de 15 kg que poso de arunavir: V111, V321, L387, H27, I590, I584M, o doentes pediátricos com peso minimo de 15 kg que poso de arunavir: V111, V321, L387, H27, I590, I584M, o doentes pediátricos com peso darunavir: comprimitações de cort aranja e forma oval, biconvexa, con ididos de cort laranja e forma oval, biconvexa, con ididos de cort laranja e forma oval e biconvexa, con ididos de cort laranja e forma oval e biconvexa, con entos graves de contra-indicada com fármacos altanentos graves por conseguinte, o uso de darunavir comprimida e contra de con	foram administradas duas vezes por di entres pediatricos si medicados com resignim traive para o visita helitrologia darunavir comarinido(a). e. ritonavir. e. ze per dia, a refeleções mprimidos 600 mg com ritonavir 100 r predicas para entre para entre para entre per de la para entre dependentes da enzima CVPSA per la pela de la para entre dependentes da enzima CVPSA per la pela de la para entre dependentes da enzima cVPSA per la pela de la para entre dependentes da enzima cVPSA per la pela de la para entre dependentes da enzima cVPSA per la pela de la para entre dependentes da enzima cVPSA per la pela de la para entre dependentes da enzima cVPSA per la pela de la para entre dependentes da enzima cVPSA per la pela de la per que se tecidos. Possibilidade de la persona entre de la persona entre dependentes da enzima cVPSA per la pela de la persona de la persona entre dependentes da enzima cVPSA per la pela de la persona de la persona entre de la persona entre dependentes da enzima cVPSA entre pela del persona entre de la persona e	ia. reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun reste de comprimidos (100 mg) mg sociada a resistência ao darunavir: equinte tabela: alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) mg mg mcauções (5.11) e Toxicologia não clinica (13.2)]. vos ao uso de darunavir comprimidos/ritonavir quando co-administrados a doentes com compromisso hepático grave (ver as secções Uso em populaç cula e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. cula e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. cura serem eliminados do organismo e para os quais concentrações plasmáti o outros farmacos contra-indicados (que podem levar à redução da eficacia d Comentário clínico de reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como boxicidade agua canacteriza por vasoogasano perférico e lequemia dos membros e de outros de reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. midiantistração de tratizolam ou midazolam por via oral com darrunav oral por vasoogasano perférico e lequemia dos membros e de outros de reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. midiantistração por via oral são extensivamente metabolizados pe ados com darunavir comprimidos/ritonavir não devem utilizar produtos q ados com darunavir comprimidos/ritonavir não devem utilizar produtos q ados com darunavir comprimidos/ritonavir não devem utilizar produtos q ados com darunavir comprimidos/ritonavir não devem utilizar produtos q ados com darunavir comprimidos/ritonavir não devem utilizar produtos q ados com darunavir comprimidos, incluindo rabdomiólise.
entes pedidiricos com peso mínimo de 15 valetiva y Todos Vaccinemidida para tibulti para tibulti para tibulti para tibulti para tibulti peso jugal ou superior a 15 kg e inferior. Peso jugal ou superior a 16 kg e inferior. Peso jugal ou superior a 16 kg e inferior. Peso jugal ou superior a 16 kg e inferior. Peso jugal ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a concendações posológicas para deentes pediátricos com peso mínimo do soslogia para deentes pediátricos com peso mínimo do soslogia para deentes pediátricos com os da quanda de Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência usar darunavir comprimidos arresistência usar darunavir comprimidos afrestionavir en Doentes com compromisso hepático para de la comprimidos de dos em Doentes com compromisso hepático para de la comprimidos de dos em Doentes com compromisso hepático para puntar comprimidos 400 mg para comprimidos 40	s pediatricos naïve para o tratamento ou de kaj ne de la combana de la c	foram administradas duas vezes por di entres pediatricos si medicados com resignim traive para o visita helitrologia darunavir comarinido(a). eritonavir. ex per dila, a refeleções mprimidos 600 mg com ritonavir 100 r predicas para refeleções mprimidos 600 mg com ritonavir 100 r predicas para refeleções mprimidos 600 mg com ritonavir 100 r predicas para refeleções mprimidos 600 mg com ritonavir 100 r predicas para refeleções mprimidos 600 mg com ritonavir 100 r predicas para refeleções da pelo menos uma substitucióa as ir comprimidos 600 mg com ritonavir 100 r da remar refeleções da refeleções reces por dila, às refeleções reces	ia. Is reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun reste tratamento e que não tenham cápsulas ou comprimidos (100 mg) mg gasociada a resistência ao darunavir: equinte tabela: alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) mg mg mg mg mg mg mg mg mg
entes pedidiricos com peso mínimo de 15 valetiva y Todos vacionemidida para tibulti (pes associadas a resistência a Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a resubstituições associadas a resistência a connendações posológicas para deentes podistircos com peso mínimo do soslogia para deentes pedistircos com peso a danavair "Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência usar darunavir comprimidos aresistência con usar darunavir comprimidos a resistência con usar darunavir comprimidos a dos em pontes com compromisso hepático con ponte de dos em defente con ponte de dos em ponte de de ponte de de ponte de de ponte ponte de ponte ponte	s pediatricos naïve para o tratamento ou do kap la 30 kg	foram administradas duas vezes por di entres pediatricos si medicados com entre se pediatricos si medicados com registra traive para o visita helitrolitya darunavir comariniado(a). e. ritonavir. e gen etia, as releições mprimidos 800 mg com ritonavir 100 r 154L, 174P, 176V, 184V e. 189V e têm pelo menos uma substituição as ir ir comprimido(s) or ral(is) utilizando a s à tenham sido medicados com este tr. darunavir comprimido(s) e ritonavir. rezes por dia, às refeições mprimidos 800 mg com ritonavir 100 r 154L, 174P, 176V, 184V e. 189V dada de Iver as secções Advertências e pr 154L, 174P, 176V, 184V e. 189V dada (ver as secções Advertências e pr 154L, 174P, 176V, 184V e. 189V dada (ver as secções Advertências e pr 154L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 154L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 154L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 154L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 154L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 154L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 154L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertências e pr 155L, 174P, 176V, 184V e. 189V dade (ver as secções Advertência	ia. In este tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun reste tratamento e que não tenham cápsulas ou comprimidos (100 mg) mg mg sociada a resistência ao darunavir: equinte tabela: alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) mg mg mg mg mg mg mg mg mg
entes pedidiricos com peso mínimo de 15 virgiles 2º Todos vacionemidido para tidosi abalituações associadas a resistência a Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a resubstituições associadas a resistência a connentações posológicas para deentes po- Doentes pediátricos com peso mínimo a sociologia para deentes pediátricos com p Tabela 3: Dose recomendada para deente and dermanivir. Peso corporal (kg) Peso corporal (kg) "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos/fitonavir en Doentes com compromisso hegático com para compromisso hegático para compromisso hegático para compromisso de pedia comprimidos resistência a usar darunavir comprimidos fitonavir en Doentes com compromisso hegático para compromisso de pedia comprimidos para compromisso hegático para compromisso de compromisso para compromisso de compromisso de compromisso de compromisso hegático para compromisso de compromisso de compromisso de compromisso hegático paravir comprimidos 400 mg são comprim Darunavir comprimidos 400 mg são comprimidos pavir comprimidos 400 mg são comprimidos poden estar associadas a a tenta de para comprimidos pavir comprimidos 400 mg são comprimidos pavir comprimidos 400 mg são comprimidos pavir comprimidos 400 mg são comprimidos Darunavir comprimidos 400 mg são comprimidos do mg são comprimidos podentes de contra-ind lasse do fármaco Darunavir comprimidos 400 mg são comprimidos do mg são comprimidos do mg são comprimidos podentes de contra-ind lasse do fármaco Darunavir comprimidos 400 mg são comprimidos do mg são indicados na ta	s pediatricos naïve para o tratamento ou do kg res y pediatricos chi y esta in himinio de 19 kir y viene darinavir de 19 kg de 19 kg de 19 kg de 19 kg 1 30 kg Darunavir co Darunavir co o darunavir: V111, V321, L35, H37, 1507, 154M, est fisk pode ser felta com darunav es pediátricos com peso mínimo de 15 kg que j Dose: dias v es pediátricos com peso mínimo de 15 kg que j Oranavir co O darunavir: V111, V321, L335, H37V, 150V, 154M, doentes pediátricos com menos de 3 anos de i Darunavir co O darunavir: V111, V321, L335, H37V, 150V, 154M, doentes pediátricos com menos de 3 anos de i Darunavir com compormiscos hepático ligiero um deferad ver, por conseguinte, o uso de darunavir comprimidios de cor laranja e forma oval, biconvexa, com compormisco hepático ligiero com deferad ver, por conseguinte, o uso de darunavir comprimidos de cor laranja e forma oval, biconvexa, com compormisco contra-indicada com fármacos alta rentios graves d'ou potencialmente fatas (indice se a secçio interacções medicamentosas (7.3 licado com darunavir comprimidos/ritonavir Fármacos dentro da classe cujo us comdarunavir comprimidos/ritonavir Fármacos dentro da classe cujo us comdarunavir comprimidos /ritonavir Fármacos dentro da classe cujo us comdarunavir comprimidos /ritonavir Fármacos dentro da classe cujo us comdarunavir comprimidos /ritonavir Fármacos dentro da classe cujo us comdarunavir comprimidos /ritonavir Fármacos dentro da classe cujo us comdarunavir comprimidos /ritonavir Fármacos dentro da classe cujo us comdarunavir comprimidos /ritonavir Fármacos dentro da classe cujo us comdarunavir comprimidos /ritonavir Fármacos dentro da classe cujo us comdarunavir comprimidos /ritonavir Fármacos dentro da classe cujo us comdarunavir comprimidos /ritonavir Fármacos dentro da classe cujo us	foram administradas duas vezes por di entres pediatricos si medicados com resignim traive para o visita helitrologia darunavir comarinido(a). e. ritonavir. e. ze per dia, a refeleções mprimidos 600 mg com ritonavir 100 r predicas per dia, a refeleções mprimidos 600 mg com ritonavir 100 r predicas per dia, a refeleções referencias per dia per de menos uma substituição as ir comprimidos 600 mg com ritonavir 100 r predicas per dia, per referencias per da recomprimido(s) oral(is) utilizando a s à tenham sido medicados com este tr darunavir comprimido(s) e ritonavir vezes por dia, às refeleções receptor dia, às refe	ia. reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun respectadores (100 mg) mg mg sociada a resistência ao darunavir: aguinte tabela: alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistênce comprimidos ou cápsulas (100 mg) mg recauções (5.11) e Toxicologia não clinica (13.2)]. vos ao uso de darunavir comprimidos/ritonavir quando co-administrados a doentes com compromisso hepático grave (ter as secções (5.0 em populaç cuala e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. cora serem eliminados do organismo e para os quais concentrações plasmáti outros farmacos contra-indicados (que podem levar à redução da elicácia d Comentário clínico de reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. re reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. re reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. re reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. re reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. re reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. re reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. re reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. re reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. re reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como modata, por ou depressão respitaróa. ados com darunavir comprimidos/ritonavir não devem utilizar produtos que pericio, uma vez que a co-administração pode originar uma redução da da alteração da decentiva e a para sastitais e a parasastaina consulte a tabel medicamentos area tabelecidas e outras potencialmente significativas poder oi anterações ou ou interações podes que combinaçã
entes pedidiricos com peso mínimo de 15 virgiles 2º Pods vacionemidido para tidosi abalituições associadas a resistência a Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a comendações posológicas para deentes pediatricos com peso mínimo dosologia para deentes pediatricos com peso mínimo dosologia para deentes pediatricos com per Tabela 3: Dose recomendadas para deentes pediatricos com per Tabela 3: Dose recomendadas para deentes y Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos ritonavir en Doentes com compromisso hegático procedicas (8 d) e Farmacologia cilinica (12): FORMAS FARMACEUTICAS E CONCED Darunavir comprimidos 400 mg subarvir comprimidos 400 mg sido comprim CONTRA-INDICAÇUES. FORMAS FARMACEUTICAS E CONCED Darunavir comprimidos 400 mg sido comprim CONTRA-INDICAÇUES. FORMAS FARMACEUTICAS E CONCED Darunavir comprimidos 400 mg sido comprimidos apodem estar associadas a a tealeda 4: Farmacologia cilinica (12): FORMAS FARMACEUTICAS E CONCED Darunavir comprimidos 400 mg sido comprimidos apodem estar associadas a abela 4: Farmacos cuju uso 6 contra-ind lasse do fármacos cuju uso 6 contra-ind lasse do fár	s pediatricos naïve para o tratamento ou do kar pediatricos chi y seu in himinio de 15 kir y cui de 130 kg Dose, man y 130 kg Dannavir co Comportivo de de dannavir comprimi de 15 kg que 15 kg Dose; dasa v Dannavir co Dannavir co dannavir comprimi por conseguinte, o uso de dannavir comprimi com comportivo de control de dannavir comprimi com comportivo de control de control de dannavir comprimi com comportivo de control de c	foram administradas duas vezes por di entres pediátricos si medicados com registratorio de medicados com perimidios 800 ma com tronavir 100 in 1541, 1749, 1769, 1849 e 1899 e de medicados com este tra darunavir comprimido(s) oral(is) utilizando a si ir comprimido 800 ma com eticados com este tra darunavir comprimido(s) oral(is) utilizando a si ir comprimido 800 ma com tenavir 100 in 1541, 1749, 1769, 1849 e 1899 e 16 mayor medicados com este tra darunavir comprimido(s) oral (is) utilizando a si ir comprimido 800 ma com tenavir 100 in 1541, 1749, 1769, 1849 e 1899 e 16 mayor medicados com este tra darunavir comprimido 800 mayor mitonavir 100 in 1541, 1749, 1769, 1849 e 1899 e 16 mayor medicados disponíveis relativados propeidos por película e com um "J" gran motos biselados, revestidos por película e com um "J" gran motos dependentes da enzima CYP3A p motos predicula e com um "J" gran mente dependentes da enzima CYP3A p motos perioridado en possibilidade de porta que se tecidos. Possibilidade de porta que se tecidos. Possibilidade de porta que se tecidos. Possibilidade de porta que se tecidos que de contenima miy para recomenda gentenceções reservencemenda medicamentos a deservição das contra-indicações do efelto antiviral desejado. A não admir efelto etcapôcula efelto antiviral desejado. A não admir	ia. In este tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun in este tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun in este tratamento e que não tenham cápsulas ou comprimidos (100 mg) Impulsa de la comprimidos (100 mg) Impulsa sociada a resistência ao darunavir: equinte tabela: alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) Impulsa de la comprimidos ou cápsulas (100 mg) Impulsa de la comprimidos (5.11) e Toxicologia não clínica (13.2)]. Impulsa de com um 'H' gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Avado num dos lados e "79 gravado no outro lado. Avado num dos lados e "79 gravado no outro lado. Impulsa escene eliminados do organismo e para os quais concentrações plasmáti o outros farmacos contra-indicados (que podem levar à redução da eficicia do comprenentos graves e/ou potencialmente fatais, tais como toxicidade agua canciteriza por vasoogasamo periférico e tisquemia dos membros e de outros de reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. Impulsa de comprenentos graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. Impulsa de comprenentos graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. In exacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. Impulsa de comprenentos graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. Impulsa de comprenentos graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. Impulsa de comprenentos graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. Impulsa de comprenentos graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. Impulsa de comprenentos estabeleciales e contra resultar na perida do condiministrado por via ora la devente de contra comprenente fatais, tais como estagões foroperadoria, incluindo rabdomiólise. Impulsa de comprenente de comprenente estadoria do comprenente estabelecidas e outra comprenente de contra com darunavir compr
entes pedidiricos com peso mínimo de 15 virgilaria 2º Todas vacio munidad para violente de 16 virgilaria 2º Todas vacio munidad para violente de 16 virgilaria 2º Todas vacio munidad para violente de 16 virgilaria 2º Todas vacio 10 de 16 virgilaria 2º Todas vaci	s pediatricos naïve para o tratamento ou do kay res ylediaviruos chir yesta in infinito de 19 wir que derunavir — Formulação:	foram administradas duas vezes por di entes pediáricos di medicados com registra de la contractoria del contenima de la contractoria del contenima	ia. In este tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum respectadores a compermidos (100 mg) Imp Imp Imp Imp Imp Imp Imp Imp Imp Im
antes pedidiricos com peso mínimo de 15 regional vacione mididal para tibula de 15 regional (18) Peso igual ou superior a 15 kg e interior. Peso igual ou superior a 15 kg e interior. Peso igual ou superior a 15 kg e interior. Peso igual ou superior a 15 kg e interior. Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a resistência a comerciações possologias para deentes poderaticos com peso mínimo de 15 regional (18) Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a consologia para deentes pediátricos com peso mínimo regional (18) Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos removarior de 18 Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos a resistência a usar darunavir comprimidos do 18 pendessão a puser de 18 pendessão a montre de 18 pendessão a compro dos se modera de 18 pendessão a compro dos se modera de 18 pendessão a montre de 18 pendessão a comprimidos 400 mg são	s pediatricos naïve para o tratamento ou do kg res y pediavricos chir y esta in himino de 19 kir y viene darinavir de consensa y esta de 19 kir y viene darinavir de consensa y esta de 19 kir y esta dell'activos com peso minimo de 15 kir y esta minimo de 15 kir y esta de 19 kir	foram administradas duas vezes por di entres pediatricos si medicados com regisim trativo para o visita helitro livia darunavir comarinido(a). e. ritonavir. e. ze per dia, a refeleções mprimidos 600 mg com ritonavir 100 ritorio para de la presenta de la compressión de la compressió	ia. Is este tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun in este tratamento sem substituições associadas a resistência ao darun in este tratamento e que não tenham cápsulas ou comprimidos (100 mg) mg mg sociada a resistência ao darunavir: equinte tabela: alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) mg mg mg mg mg mg mg mg mg
antes pediátricos com peso mínimo de 15 regular 2 Podos vaciones mánimo de 15 regular 2 Podos vaciones de 18 regular 2 Podos	s pediatricos naïve para o tratamento ou do kay res ylediaviruos chin yesu in himinio de 19 wir viu viu viu de derunavir 1 30 kg 1 30 k	foram administradas duas vezes por di entres pediatricos di medicados com entres pediatricos di medicados com registrat entre de la medicados com en	ia. In este tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum cápsulas ou comprimidos (100 mg) Impulsa de la comprimidos ou cápsulas (100 mg) Impulsa de la comprimidos ou cápsulas (100 mg) Impulsa de la comprimidos ou cápsulas (100 mg) Impulsa de la comprimidos (13.2)]. Impulsa e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Impulsa e com um "H" gravado no outro lado. Impulsa e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Impulsa e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Impulsa e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Impulsa e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Impulsa e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Impulsa e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Impulsa e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Impulsa e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Impulsa e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Impulsa e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Impulsa e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como toxicidade a gue canacteriza por vasospasmo periférico e lsquemia dos membros e de outros e canacteriza por vasospasmo periférico e lsquemia dos membros e de outros e canacteriza por vasospasmo periférico e lsquemia dos membros e de outros e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardiacas. Impulsa e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardiacas e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardiacas. Impulsa e de reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como sedação prorioga ou depresação respirado
antes pediátricos com peso mínimo de 15 tratella 2 Prodes Pacional no minimo de 15 tratella 2 Prodes Pacional National Pacifica P	s pediatricos naïve para o tratamento ou do kap res yletitatricos naïve para o tratamento ou do darunavir	foram administradas duas vezes por di entes pediatricos si medicados com registratorio de medicados com periodos 800 ma com tronavir 100 in 1541, 1749, 1769, 1849 e 1899 re de menos uma subestituição as sir comprimidos 800 ma com tronavir 100 in 1541, 1749, 1769, 1849 e 1899 re de menos uma subestituição as sir comprimidos 800 ma com tentavir 100 in 1541, 1749, 1769, 1849 e 1899 rezes por dia, as reteições rezes por dia, as reteições rezes por dia, as reteições reces por pelicula e com um 'J' grav modos/fritonavir filos e reconerdado em reces por dia, as reteições reces por pelicula e com um 'J' grav modos/fritonavir filos e reconerdado em reteir dependentes da enzima CVP3A p receptor de reces periodos por pelicula e com um 'J' grav mente dapendentes da enzima CVP3A p receptor de recentrações de contra-indicado sos/filonavir filos e recentrações de contra-indicado sos/filonavir p Possibilidade d Po	ia. In este tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum cápsulas ou comprimidos (100 mg) Impulsa de la comprimidos ou cápsulas (100 mg) Impulsa de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Avado num dos lados e "7 gravado no outro lado. Avado num dos lados e "7 gravado no outro lado. Impulsa de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Avado num dos lados e "7 gravado no outro lado. Impulsa de com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. Avado num dos lados e "7 gravado no outro lado. Impulsa escene eliminados do organismo e para os quais concentrações plasmáti o outros farmacos contra-indicados (que podem levar à redução da eficiacia do e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como toxicidade a gue canceteriza por vasoogasmo perférêco e lisquenita dos membros e de outros de reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardiacas. Impulsa de la compressa de la potencialmente fatais, tais como arritmias cardiacas. Impulsa de la compressa de la potencialmente fatais, tais como arritmias cardiacas. Impulsa de la compressa de la contrativa por vaso estação proforças acondicientos goses de lou potencialmente fatais, tais como arritmias cardiacas. Impulsa de la compressa de la contrativa de la compressa de la cont
antes pediátricos com peso mínimo de 15 trabella 2 Podos Vacione Midial para diodica de Peso Corporal (Ra) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a consologia para decente se formentações pose obsologia para decente se formentações pose obsologia para decente se formentações pose obsologia para decente se districos com peso mínimo dos obsologia para decente se formentações pose obsologia para decente se formentações de pose obsologia para decente se formenta de para decente se formenta	s pediatricos naïve para o tratamento ou do kap res y pediatricos naïve para o tratamento ou do darinavir de la compania de 19 vir	foram administradas duas vezes por di entres pediatricos di medicados com registrativo de visita del medicados con registrativo del medicados con registrativo de registrativo del medicados con registrativo del medicados con este tra darunavir comprimido(s) oral(is) utilizando a s á tenham sido medicados com este tra darunavir comprimido(s) oral(is) utilizando a s á tenham sido medicados com este tra darunavir comprimido(s) e ritinavir, rezes por dia, ha refelições registrativo de recomendado en dade (ver as secções Advertências e pr perimidos 800 mg com intonavir 100 i 1541, 1742 176V, 184V e 189V dade (ver as secções Advertências e pr perimidos 800 mg com intonavir 100 i 1541, 1742 176V, 184V e 189V dade (ver as secções Advertências e pr perimidos 800 mg com intonavir 100 i 1541, 1742 176V, 184V e 189V dade (ver as secções Advertências e pr perimidos 800 mg com intonavir 100 i 1541, 1742 176V, 184V e 189V dade (ver as secções Advertências e pr perimidos 800 mg com intonavir 100 i 1541, 1742 176V, 184V e 189V dade (ver as secções Advertências e pr perimidos 800 mg com comendado em metilergonovina Possibilidade d presibilidade d presibil	ia. reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum reste tratamento e que não tenham cápsulas ou comprimidos (100 mg) mg gasciada a resistência ao darunavir: equinte tabela: alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência ao darunavir: equinte tabela: alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) mg mcuuções (5.11) e Toxicologia não clínica (13.2)]. vos ao uso de darunavir comprimidos/ritonavir quando co-administrados a doentes com compromisso hepático grave Iver as secções Uso em populaç cula e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. cara serem eliminados do organismo e para os quais concentrações plasmátis o utros tarmacos contra-indicados (que podem levar à redução da eficácia do entre compresso de conscientos graves e/ou potencialmente fatais, tais como toxicidade agua caracteriza por vasospasmo periférico e isquemia dos membros e de outros de reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. le reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. le reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. le reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como sedação prolonga ou depressão resipatoria. ados com darunavir comprimidos/ritonavir não devum utilizar produtos que podericio, uma vez que a co-administração pode originar uma redução da plasmáticas de darunavir. Isto poderá resultar na perda do efetito terapêvitico e la alteração da dos com do resistência podera causar diminuções dos montrações plasmáticas de darunavir, o que poderá resultar na perda do efetito terapêvitico e la alteração da dos com o mismo do com a ritamistação pode originar uma redução da alteração do dos ou do regismo com podera causar diminuções da alteração
antes pediátricos com peso mínimo de 15 regular o productiva de 18 regular de 18 regul	s pediátricos naïve para o tratamento ou de darenavir. Formulação. 1 30 kg Dannavir com de difficiente de darenavir. 1 30 kg Dannavir com este tratamento que de didiricos (il mediadricos (il mediadricos) (il mediadricos (il mediadricos) (il mediadricos (il mediadricos) (foram administradas duas vezes por di entes pediátricos si medicados com registratura de la compania del compania de la compania de la compania del compania de la contecimenta del contenta del contecimenta del contecimenta de la contecimenta de la contecimenta de la contecimenta del contecimenta de la contecimenta de la contecimenta del contecimenta del contecimenta del contecimenta de la contecimenta del conteciment	ia. **reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum cápsulas ou comprimidos (100 ma) **ma** **ma** **ma** **sociada a resistência ao darunavir: **equinte tabela: **alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) **ma** **m
antes pediátricos com peso mínimo de 15 trabella 12 dos antes pediátricos com peso mínimo de 15 trabella 12 dos apresentados a resistência a Peso Copporal (Ro) Peso igual ou superior a 15 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 16 kg e inferior. Peso igual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a consologia para dentes pediátricos com peso mínimo de sologia para dentes pediátricos com peso mínimo de superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a usar drunavir comprimidos rifonavir em Doentes com compromisso hegático gracultos de 30 e formación de 30 m gas acomprimidos 400 m gáticos de compromisso hegático gracultos com compromisso hegático gracultos com compromisso hegático gracultos compromissos hegático gracultos de 30 m gas comprimidos 400 m gáticos compromissos hegáticos por compromissos hegáticos por compromissos hegáticos compromissos de compromissos hegáticos de compromissos hegáticos por compromissos de compromismos por compromissos de compromismos hegáticos de compromissos de compr	s pediatricos naïve para o tratamento ou do kar per pediatricos com tratamento do do tratamento do do tratamento do do tratamento do do sea como de daranavir su	foram administradas duas vezes por di entes pediátricos si medicados com residentes pediátricos si medicados con residentes pediátricos si medicados con residentes pediátricos si medicados con residentes pediatricos si medicados con residentes pediatricos si medicados con pediatricos si medicados con desenvolvinos residentes pediatricos si medicados con desenvolvinos reces por dia, as reteições reces por pelicula e com um "J" grava no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" grava no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" grava no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" grava no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" grava no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" grava no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" grava no bordos biselados, revestidos por peli vestidos por pelicula e com um "J" grava no bordos biselados, revestidos por pelicula e com um "J" grava no bordos biselados, revestidos por pelicula e com um "J" grava per pelicula e com um "J" grava no bordos biselados de possibilidade de possibilidade de possibilidade do possibilidade de p	ia. **reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum cápsulas ou comprimidos (100 ma) **ma** **ma** **sociada a resistência ao darunavir: **equinte tabela: **alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência ao darunavir: **alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência ao darunavir: **alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) **ma** **ma*
antes pediátricos com peso mínimo de 15 regular 2 Podos Precio minimo de 16 regular 2 Podos Precio Pre	s pediátricos naïve para o tratamento ou de daransvir. Formulação	foram administradas duas vezes por di entels pediáricos di medicados com regisim tativo para o trittantiti troli fui darunavir comarinida(a). eritionavir, e per dila, a refelições mprimidos 800 mg com ritonavir (100 1541, 1742 1,76V, 184V e 189V e têm peno menos uma substituição as ir comprimidos 800 mg com ritonavir (100 1541, 1742 1,76V, 184V e 189V e têm peno menos uma substituição as ir comprimidos (100 mg) com ritonavir (100 1541, 1742 1,76V, 184V e 189V a tem peno menos uma substituição as ir comprimidos 800 mg com ritonavir (100 1541, 1742 1,76V, 184V e 189V dande per as secções Advertências e pr peno menos uma substituição as ir darunavir comprimidos (100 mg) com ritonavir (100 1541, 1742 1,76V, 184V e 189V dato (1948 1,98V	is. reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum câpsulas ou comprimidos (100 ma) ma asociada a resistência ao darunavir: equinte tabela: alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência ao darunavir: alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou câpsulas (100 mg) mp mp me recuções (5.11) e Toxicologia não clinica (13.2)]. vos ao uso de darunavir comprimidos/ritonavir quando co-administrados a doentes com compromisso hepático grave Iver as secções Uso em populaç cula e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. caracteriza por vasospasmo periférico e isquemia dos membros e de outros en caracteriza por vasospasmo periférico e isquemia dos membros e de outros en exacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. te reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. te reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. te reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como sedação prolongo ou depressão respitadria. ados com darunavir comprimidos/ritonavir não devem utilizar produtos que posencia projeta grandes sumentos nas concentroções desta herrodateçuna ou depressão respitadria. ados com darunavir comprimidos/ritonavir não devem utilizar produtos que posencia que a co-administração pode originar uma reduça da de plasmaticas de darunavir. Isto poderá resultar na perda do efeto terapêvitico en de alteração do dos con dos controções para estabelecidas ou natra poterá causar diminuóy com promisos hepático precessão respitados para estabelecidas com matriação da alteração da dos con combarção com a ritimação com a ritimação do en combarção com a ritimação
and the procession of the proc	s pediátricos naíve para o tratamento ou de de darinavir comprimidos de 19 virginavir comprimidos de 19 virgina a moderado comprimidos de 19 virginavir comprimidos de 19 virgina a moderado comprimidos de 19 virginavir comprimidos de 19 virginavir comprimidos de 19 virginavir comprimidos de 19 virginar a moderado comprimidos de 19 virginavir comprimidos de 19 vir	foram administradas duas vezes por di entes pediáricos si medicados com registratura de la compania del compania de la compania de la compania del compania de la compania del conteniam hijo concentrações de la compania de la compania de la compania de la contenia del contenia	ia. **reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum câpsulas ou comprimidos (100 mg) **ma** **ma** **sociada a resistência ao darunavir: **equinte tabela: **alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência ao darunavir: **alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência ao darunavir: **alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência ao darunavir: **alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou câpsulas (100 mg) **ma** **contraine compromisso hepálico grave (ver as secções Uso em populaç cula e com um 'H' gravado no motro lado. **ma** **
and the provision of th	s pediátricos naïve para o tratamento ou de darunavire. Pormulação Pormulação	foram administradas duas vezes por di entes pediátricos si medicados com registrator si medicados con este tra darunavir comprimidos 800 me con retonavir 100 in 1541, 1749 L76V, 184V e 189V e de medicados com este tra darunavir comprimidos 800 medicados com este tra darunavir comprimidos 800 medicados com este tra darunavir comprimidos 600 medicados com este tra darunavir recesa por dia, as refetições modos/ritonavir não e recomentados en recesa por película e com um "1" grax mente dependentes da enzima CVPAA p 100 per se com um "1" grax mente dependentes da enzima CVPAA p 100 per se com um "1" grax mente dependentes da enzima CVPAA p 100 per se com um "1" grax mente dependentes da enzima CVPAA p 100 per se com um "1" grax mente dependentes da enzima CVPAA p 100 per se com um "1" grax mente dependentes da enzima CVPAA p 100 per se comprimidos/ritonavir 100 o forizonam e 100 o for	is. **reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum reste tratamento e que não tenham cápsulas ou comprimidos (100 ma) **ma** **ma** **ma** **sociada a resistência ao darunavir: **aguinte tabela: **alamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistênce comprimidos ou cápsulas (100 mg) **ma**
antes pediátricos com peso mínimo de 15 trabelle 12 dos arecidades para de 18	s pediátricos naïve para o tratamento ou de darunavir comprendiación de 181 wil vivo de 181	foram administradas duas vezes por di entes pediátricos si medicados com residiatricos si medicados con reces por dia, as reteições reces por pelicula e com um "J" grava modos/ritonavir não e recomentados em reces por dia, as reteições reces por pelicula e com um "J" grava modos/ritonavir não e recomentados em reteiros por pelicula e com um "J" grava modos/ritonavir não e recomentados em reteiros por pelicula e com um "J" grava modos por pelicula e com um "J" grava pelicular de com	ia. **reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum **Eptratificial***isho medicados com este tratamento e que não tenham **Ságasulas ou comprimidos (190 mg) **ma **sociada a resistência ao darumavir: **equinte tabela: **atamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência ao darumavir: **equinte tabela: **atamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência por comprimidos ou câpsulas (100 mg) **ma **ma **recupões (5.11) e Toxicologia não clinica (13.2)]. **vos a ou so de darumavir comprimidos/ritonsvir quando co-administrados a doentes com compromisso hepático grave Iver as secções Uso em populaç cula e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. **vado num dos lados e "7" gravado no outro lado. **sara serem eliminados do organismo e para os quais concentrações plasmáti o outros farmacos contra-indicados (que podem levar à redução da eficacia do desense com compromisso hepático grave Iver as secções Uso em populações de acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais, tais como broixidade agua caracteriza por vasospasmo pertifécio e siquemia dos membros e de outros caracteriza por vasospasmo pertifécio e siquemia dos membros e de outros caracteriza por vasospasmo pertifécio e siquemia dos membros e de outros caracteriza por vasos e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. **e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. **e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. **e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. **e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. **e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. **e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. **e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardíacas. **e reacções graves e/ou potencialmente fatais, tais como arritmias cardí
antes pediátricos com peso mínimo de 15 trabelha (1908). Trabelha (1908) de va escalada y piara funda de 15 trabelha (1908). Peso igual ou superior a 15 kig e interior Peso igual ou superior a 40 kig "substituições associadas a resistência a resistência a resistência a resistência a como propriato de 15 trabelha (1908). Peso igual ou superior a 40 kig "substituições associadas a resistência a sociologia para dentes pediátricos com peso mínimo de 30 trabelha (1908). Peso igual ou superior a 40 kig "substituições associadas a resistência a consologia para dentes pediátricos com peso mínimo de 15 trabelha (1908). Peso corporal (kg) Peso corporal (kg) Peso corporal (kg) Peso igual ou superior a 40 kig "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos ribanavir estabelha (1908). Peso igual ou superior a 40 kig "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos ribanavir estabelha (1908). Peso igual ou superior a 40 kig "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos ribanavir estabelha (1908). Peso igual ou superior a 40 kig "substituições associadas a levis estabelha (1908). Peso igual ou superior a 40 kig "substituições associadas a levis estabelha (1908). Peso igual ou superior a 40 kig "substituições associadas a levis estabelha (1908). Peso igual ou superior a 40 kig "substituições associadas a la comprimidos a 400 mg substituições associadas a comprimidos a 400 mg substituições associadas a comprimidos associadas a acorticida associadas a comprimidos associadas a comprimidos associadas a acorticida associadas a comprimidos associadas a comprimidos associadas a comprimidos associadas a comprimidos associadas as acorticidados de comprimidos associadas a comprimidos associadas as acorticidados de comprimidos associadas as acorticidados estabelha (1908). Pero igual de comprimidos as estabelha (1908) de comprimidos as acomercialização, foram notificados com comprimidos as a comercialização, foram notificados com comprimidos as a comercializaçã	s pediátricos naïve para o tratamento ou de resultarios de la sunavir con de la companya de la c	foram administradas duas vezes por di entes pediáricos di menécados com entes pediáricos di menécados com registra de la contra- registra de la composició de l	ia. **Partitificial signa medicados com este tratamento e que não tenham cápsulas ou comprimidos (100 ma) **Partitificial signa medicados com este tratamento e que não tenham cápsulas ou comprimidos (100 ma) **Partitificial signa medicados com este tratamento e que não tenham cápsulas ou comprimidos (100 ma) **Partitificial signa medicados com este tratamento e que enão tenham pelo menos uma substituição associada a resistência ao darunavir: **adamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) **mail com comprimidos (100 mg) **mail com um de la documenta de la comenta de la co
antes pediátricos com peso mínimo de 15 trabelhario de 15 trabelha	s pediátricos naïve para o tratamento ou de resultarior de 19 mily que darunavir compresso de la companya de 19 mily que 19 mily	foram administradas duas vezes por di entes pediáricos y il medicados com entes pediáricos y il medicados com registratura comarinidaçãos entinados com registratura comarinidaçãos entinados com entes pedia para refeições mprimidos 800 ma com ritonavir 100 in prominidos 800 ma com ritonavir 100 in 1541. T742 1.76V. IS4V e IS8V e 16m pelo menos uma substituição as ir comprimidos 800 ma com ritonavir 100 in 1541. T742 1.76V. IS4V e IS8V e 154 per dia, a refeições mprimidos 800 ma com ritonavir 100 in 1541. T742 1.76V. IS8V e IS8V e 158V e IS8V e 158V e IS8V e 158V e IS8V e 158V e 158V e IS8V e 158V e	ia. **reste tratamento sem substituições associadas a resistência ao darum **Partificial***risto medicados com este tratamento e que não tenham **Cápsulas ou comprimidos (100 ma) **mm **mm **sociada a resistência ao darumavir: **equinte tabela: **atamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência ao darumavir: **equinte tabela: **atamento e que tenham pelo menos uma substituição associada a resistência comprimidos ou cápsulas (100 mg) **mm **mm **mm **mm **mm **mm **mm *
entes pedidiricos com pesa minimo de 15 valetituições avecidate a traisfenda as resistencia a Pesa corpus (a) Pesa corpus (s pediátricos naïve para o tratamento o ud de 1918 via	foram administradas duas vezes por di entres pediáricos di mericados com regional de composito de consensario d	Le reste fratamento sem substituições associadas a resistência ao darum la privilidad vido medicados com este tratamento e que não tenham cássalas ou comprimidos (198.mp) mo
antes pediátricos com pesa mínimo de 15 Trabella (1906) a vaeciatóra para dela de 18 Trabella (1906) a vaeciatóra para dela de 18 PERS Digual do usuperior a 15 kg el mierior. Peso igual do usuperior a 16 kg el mierior. Peso igual do usuperior a 16 kg el mierior. Peso igual do usuperior a 40 kg "substituições associadas a resistência a sociada para doente se pomenta pesa possoligicas para deente se pomenta pesa possoligicas para deente se Doentes pediátricos com peso mínimo a sociogia para deente se pomenta pesa possoligias para deente se pomenta pesa possoligias para deente se pomenta pesa possoligia para deente se pomenta pesa pesa de 18 Peso igual do superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a usar darunavir comprimidos ritonavir en Doentes com compromisso hegáticos calcificas (6 gl) e Farmacologia clínica (7 gl) e para decende de 18 PESO ENTRAS FARMACOUTICAS E CONCE Darunavir comprimidos 400 mg são comprir CONTRA-INDICAÇÕES Darinavir comprimidos 400 mg são comprir contravir de 18 Darinavir comprimidos 400 mg são comprir contravir de 18 Darinavir comprimidos 400 mg são comprir contravir de 18 Darinavir comprimidos 400 mg são comprir contravir de 18 Darinavir comprimidos 400 mg são comprir contravir de 18 Darinavir comprimidos 400 mg são comprir contravir de 18 Darinavir comprimidos 400 mg são comprir contravir de 18 Darinavir comprimidos 400 mg são comprir contravir de 18 Darinavir comprimidos 400 mg são comprir contravir de 18 Darinavir comprimidos 500 mg são comprir contravir de 18 Darinavir comprimidos 500	s pediátricos naïve para o tratamento ou de de darunavir comprimidos com de tratamento de 19 de	foram administradas duas vezes por di entes pediáricos di medicados com registratorio de medicados com periodos 800 me com trotavir 100 1541, T742 1.76V, 184V e 189V e fem pedi menos umas substituirio da si de medicados com esta substituirio da si de contra-indicado en de medicados com um "" or gra- mente dependentes da enzima CYPAA p terapético estreto). Estes farmacos se de de proposibilidade de la comprimidado en de possibilidade de la comprimidado en de possibilidade de la comprimidado en de possibilidade de la comprimidado en de la del triazolam Possibilidade de la comprimidado en de la del triazolam Possibilidade de la comprimidado en de la del triazolam Possibilidade de la comprimidado en de la del comprimidado en de la comprimidado en de la comprimidado en de la comprimidado en de la comprimidado en del comprimidado en de la comprimidado en del comprimidado en d	ia este fratamento sem substituições associadas a resistência ao darun la Partiritativa medicador com este tratamento e que não tenham classulas ou comprimidos (109 ma)
antes pediátricos com pesa mínimo de 15 Trabelha (1906s) avacidades a minimo de 15 Trabelha (1906s) avacidades a tresistencia a Trabelha (1906s) avacidades a trabelha (1906s) avacidades a Trabelha (1906s) av	s pediátricos naïve para o tratamento o ud de 1918 via	foram administradas duas vezes por di entes pediáricos di mericados com entes ediáricos di mericados com registratorio de des ententes de conseguiares de la conseguiario de la composicio del la com	is este fratamento sem substituições associadas a resistência ao darun la priviridad vibro medicados com este tratamento eque não tenham capasulas ou comprimidos (100 ma)
antes pediátricos com pesa mínimo de 15 material de	s pediátricos naïve para o tratamento o un de darunavir comprimido de Tes wil que darunavir comprimido de Tes wil que darunavir compresenta de la superiorida de la composição d	foram administradas duas vezes por di entres pediáricos di medicados com trates de contractores de l'accidante	Le prévinitair sible medicades com este tratamento e que não tenham de prévinitair sible medicades com este tratamento e que não tenham defasulas ou comortimidos. (100 mg). Millor de comortimidos (100 mg). Mi
andes pediátricos com pesa mínimo de 15 trabelha (1968) a vaceladera i episatencia trabelha (1968) a vaceladera (1968) a vaceladera (1968) trabelha (1968) a vaceladera (1968) a vaceladera (1968) trabelha (1968) a vaceladera (1968) a vaceladera (1968) trabelha (1968) a vaceladera (1968) a vacelada (1968) trabelha (1968) a vacelada (1968) a vacelada (1968) a vacelada (1968) trabelha (1968) a vacelada (1968) a vacelad	s pediátricos naïve para o tratamento ou de figo de fi	foram administradas duas vezes por di entels pediáricos di medicados com regional de la companio del companio de la companio del companio de la companio del companio de la companio de la companio de la companio del companio de la companio de la companio del com	Le peter faralamento sem substituições associadas a resistência ao darun provincia pro
entes pediátricos com peso mínimo de 15 viabilitudos de pueda de piasi entes de 15 viabilitudos as escentra de 15 viabilitudos as escentra de 15 Peso igual ao superior a 15 kg e interior Peso igual ao superior a 15 kg e interior Peso igual ao superior a 15 kg e interior Peso igual ao superior a 15 kg e interior Peso igual ao superior a 15 kg e interior Peso igual ao superior a 15 kg e interior Peso igual ao superior a 15 kg e interior Peso igual ao superior a 15 kg e interior peso igual ao superior a 15 kg e interior peso igual ao superior a 16 kg e interior a 16 kg e interio	s pediátricos naïve para o tratamento o un de real para de la composição d	foram administradas duas vezes por di entes pediáricos di medicados com entes enteriores de meteriores de meterior	cident catamento sem substituições associados a resistência en duran cadasulas ou comprehendos (100 mm). In provincia de la comprehendo (100 mm). In provi
entes pediátricos com pesa mínimo de 15 viabilitudos de procesarios de particularios de 16 viabilitudos associados a resistência a 18 Pesa cigual a usuperiora a 15 kig e interior Pesa (pueda de 18 Pesa cigual a usuperiora a 15 kig e interior Pesa (pueda de 18 Pesa cigual a usuperiora a 15 kig e interior Pesa (pueda de 18 Pesa cigual a usuperiora a 15 kig e interior Pesa (pueda de 18 Pesa cigual a usuperiora a 16 kig e interior pesa (pueda de 18 Pesa cigual a usuperiora a 16 kig e interior pesa (pueda de 18 Deneta pediátricos com pesa (pueda de 18 Pesa cigual a usuperiora a 16 kig e interior pesa (pueda de 18 Pesa cigual ou superiora a 16 kig e interior pesa (pueda de 18 Pesa cigual ou superiora de 18 Pesa cigual de 18 Pesa cigual de 18 Pesa cigual de 18 Pesa cigual de 18	s pediátricos naïve para o tratamento o un de respensa y constituto de 1918 de	foram administradas duas vezes por di entres pediatricos y il medicados com entres pediatricos y il medicados com registrativos y il medicados com entres pedia y il medicados com promisios 800 mg com ritoravir 100 to 15-14., T74P. (T-6V, 184V e 189V e et m pedio menos umas subestituição as is in comprimidos 800 mg com ritoravir 100 to 15-14., T74P. (T-6V, 184V e 189V e et m pedio medicados com esta tri darunavir comprimido(s) o ritionavir rezes por dia, as refetições receivados por ritoravir rezes por dia, as refetições receivados por pelio de promisimo 800 mg com ritoravir 100 to 15-14., T74P. (T-6V, 184V e 189V e 1	Le préventamento sem substituições associadas a resistência ao darun cidasulas ou comardimidos (100 mg). Le préventamento que não tenham cidasulas ou comardimidos (100 mg). Maria de comardimidos (
entes pedidiricos com pesa mínimo de 15 viabelhuje des areolatines de palardena de 15 viabelhuje des areolatines de palardena de 15 viabelhuje des areolatines de palardena de 15 Peso ingual ou superior a 40 kg "substituições associadas a resistência a resubstituições associadas a resistência a comendações posa dentes processo para dentes processo para dentes processos para dente processos para proces	s pediátricos naïve para o tratamento o un der para de la sunavir e para	foram administradas duas vezes por di entes pediáricos di medicados com entes pediáricos di medicados com regional de la companio del companio de la companio de la companio del companio de la companio del companio de la companio de la companio de la companio del companio de la companio del companio del companio del companio de la companio del companio del companio de la companio del companio del companio del	and the statemento sem substituições associados a resistência ao darum fideritativa medicados com este tratamento e que não tenham (adassidas ou comunidos, 100 mm). """"""""""""""""""""""""""""""""""
entes pediátricos com pesa mínimo de 15 "Para Cargora" (1963 a vascelados a rejaráteria de 15 "Para Cargora" (1963 a vascelados a rejaráteria de 16 "Paso Sugual Superiora (15 las el inferior Peso Igual Su Superiora (15 las el inferior Su Superiora (15 las el inferior Su Superiora (15 las el inferioras (1	s pediatricos naive para o tratamento o un de region de l'est visit que de l'est para l'	foram administradas duas vezes por di entels pediatricos si medicados con receitatricos son que en receitatricos receitatricos son que en receitatricos receitatricos son que en receitatricos receitatricos son del con receitatricos son receitatr	ia. In este fratamento sem substituições associados a resistência ao darun territorio en este fratamento e que não tenham câdasalas au comunimidos. (100 mp.) Ing. In

Alecções hepatobilivars: hepatitie aguida (p. ex.: hepatitie aguida, hepatitie citolitica e hepatotoxicidade)
Doenças do sistenia miumilatiri: hiperansibilidade (a faturaco), sindrome de reconstituição imunitaria
Doenças do metabolismo e da nutrição: diabetes melitius
Alecções miscules resupetiéras e dos eteódes conjuntivos: milaja, osteonecrose
Perturbações do fora psiquiátrico: sonhos a mormais
Alecções dos fortos cutilanos e subcutineos: anipoedema, purido, sindrome de Stevens-Johnson, urticária
Valores biotradorisis andimates.

Os valores laboratoríais anómalos seleccionados de grau 2 a 4, que representam um agravamento desde o inicio do estudo, observados em participantes adultos naïve para tratamento anti-retroviral tratados com darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por día são apresentados na tabela 6. Tabela 6: Valores laboratoriais anómalos de Grau 2 a 4 observados em participantes adultos com infecção pelo VIH-1 naïve para o tratamento anti-retroviral*

		Estudo aleatorizado TMC114-C211		
Parâmetro laboratorial, termo preferido, %	Limite	Darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia + TDF/FTC	Lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg por d + TDF/FTC	
Bioquímica				
Alanina aminotransferase				
Grau 2	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	9%	9%	
Grau 3	> 5 à ≤ 10 X ULN	3%	3%	
Grau 4	> 10 X ULN	< 1%	3%	
Aspartato aminotransferase				
Grau 2	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	7%	10%	
Grau 3	> 5 à ≤ 10 X ULN	4%	2%	
Grau 4	> 10 X ULN	1%	3%	
Fosfatase alcalina				
Grau 2	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	1%	1%	
Grau 3	> 5 à ≤ 10 X ULN	0%	< 1%	
Grau 4	> 10 X ULN	0%	0%	
Hiperbilirrubinemia				
Grau 2	> 1,5 à ≤ 2,5 X ULN	< 1%	5%	
Grau 3	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	< 1%	< 1%	
Grau 4	> 5 X ULN	0%	0%	
Triglicéridos				
Grau 2	5,65 mmol/l-8,48 mmol/l 500 mg/dl-750 mg/dl	3%	10%	
Grau 3	8,49 mmol/l 13,56 mmol/l 751 mg/dl-1200 mg/dl	2%	5%	
Grau 4	> 13,56 mmol/L ≥ 1200 mg/dL	1%	1%	
Colesterol total				
Grau 2	6,20 mmol/l-7,77 mmol/l 240 mg/dl-300 mg/dl	23%	27%	
Grau 3	> 7,77 mmol/L > 300 mg/dL	1%	5%	
Colesterol ligado a lipoproteína de baixa densidade				
Grau 2	4,13 mmol/l-4,90 mmol/l 160 mg/dl-190 mg/dl	14%	12%	
Grau 3	≥ 4,91 mmol/l ≥ 191 mg/dl	9%	6%	
Níveis de glicose aumentados				
Grau 2	6,95 mmol/l-13,88 mmol/l 126 mg/dl-250 mg/dl	11%	10%	
Grau 3	13,89 mmol/l-27,75 mmol/l 251 mg/dl-500 mg/dl	1%	<1%	
Grau 4	> 27,75 mmol/l > 500 mg/dl	0%	0%	
Lipase pancreática				
Grau 2	> 1,5 à ≤ 3 X ULN	3%	2%	
Grau 3	> 3 à ≤ 5 X ULN	< 1%	1%	
Grau 4	> 5 X ULN	0%	< 1%	
Amilase pancreática				
Grau 2	> 1,5 à ≤ 2 X ULN	5%	2%	
Grau 3	> 2 à ≤ 5 X ULN	5%	4%	
Grau 4 N=número total de participantes por grupo d	> 5 X ULN	0%	< 1%	

* Dados de Grau 4 data não aplicáveis na divisão de escalas de classificação da SIDA.

ESMOD INV.114-U214
A valicação da segurança baseia-se em todos os dados de segurança do ensaio de fase 3. TMC114-C214, de comparação de darunavir comprimidos/itonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia, realizado sem 395 participantes adultos com interestaçõe pede 101 mg/100 m As reacções adversas ao darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/ 100 mg duas vezes por dia com, no mínimo, intensidade moderada (igual ou superior a Grau 2) em participantes adultos com intecção pelo VIH-1 já medicados com tratamento anti-retroviral são apresentadas na tabela 7 e no texto subsequente por baixo da tabela. Tabela 7: Reacções clínicas adversas medicamentosas seleccionadas ao darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia* com, no mínimo, intensidade moderada (≥ Grau 2) que ocorreram em ≥ 2% de participantes adultos com infecção pelo VIH já medicados com tratamento anti-retroviral

	Estudo aleatorizado TMC114-C214		
Classe de sistema de órgãos, termo preferido, %	Darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia + OBR N = 298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily + OBR N = 297	
Doenças gastrointestinais			
Distensão abdominal	2%	< 1%	
Dor abdominal	6%	3 %	
Diarreia	14%	20%	
Dispepsia	2%	1%	
Náuseas	7%	6 %	
Vómitos	5%	3 %	
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Astenia	3%	1 %	
Fadiga	2%	1 %	
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Anorexia	2%	2 %	
Diabetes mellitus	2%	< 1%	
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleias	3%	3 %	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupção cutânea	7%	3%	
N=número total de participantes por grupo de tratamento		•	
ORR – regime de base ontimizado			

anti-retroviral que receberam darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia são indicadas por sistema conoral: Deenças gastrointestinais: pancreatite aguda e flatulência
Afecções músculo-esqueléticas e dos fecidos conjuntivos: mialgia
Perturbações do foro psiquátricos conhos anormais
Afecções dos fecidos cutáneos e subcutáneos: prurido e urticária
Velores loboracios curários.

Os valores laboratoriais anómalos de grau 2 a 4 seleccionados, que representam um agravamento desde o inicio do estudo, observados em participantes adultos já medicados com tratamento anti-retroviral de darumavir comprimidos/ritonavir 600 mg/ 100 mg/ duas vezes por dia são apresentados na tabela 8.

Tabela 8: valores laboratoriais anómalos de Grau 2 a 4 observados em participantes adultos com infecção pelo VIH-1				
Participantes adultos com infecção pelo VIH-	I*	Estudo	Nactorizada	
Estudo aleatorizado TMC114-C214				
Parâmetro laboratorial, termo preferido, %	Limite	Darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia + OBR	Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia + OBR	
Bioquímica				
Alanina aminotransferase				
Grau 2	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	7%	5 %	
Grau 3	> 5 à ≤ 10 X ULN	2%	2 %	
Grau 4	> 10 X ULN	1%	2%	
Aspartato aminotransferase				
Grau 2	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	6%	6 %	
Grau 3	> 5 à ≤ 10 X ULN	2%	2 %	
Grau 4	> 10 X ULN	< 1%	2 %	
Fosfatase alcalina				
Grau 2	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	< 1%	0 %	
Grau 3	> 5 à ≤ 10 X ULN	< 1%	< 1%	
Grau 4	> 10 X ULN	0%	0 %	
Hiperbilirrubinemia				
Grau 2	> 1,5 à ≤ 2,5 X ULN	< 1%	2 %	
Grau 3	> 2,5 à ≤ 5 X ULN	< 1%	< 1%	
Grau 4	> 5 x ULN	< 1%	0 %	
Triglicéridos				
Grau 2	5,65 mmol/l-8,48 mmol/l 500 mg/dl-750 mg/dl	10%	11%	
Grau 3	8,49 mmol/l-13,56 mmol/l 751 mg/dl-1200 mg/dl	7%	10%	
Grau 4	> 13,56 mmol/l > 1200 mg/dl	3%	6 %	
Colesterol total				
Grau 2	6,20 mmol/l-7,77 mmol/l 240 mg/dl-300 mg/dl	25%	23%	
Grau 3	> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl	10%	14%	
Colesterol ligado a lipoproteína de baixa densidade				
Grau 2	4,13 mmol/l-4,90 mmol/l 160 mg/dl-190 mg/dl	14%	14%	
Grau 3	≥ 4,91 mmol/l ≥ 191 mg/dl	8%	9%	
Níveis de glicose aumentados				
Grau 2	6,95 mmol/l-13,88 mmol/l 126 mg/dl-250 mg/dl	10%	11%	

Grau 4	251 mg/dl-500 mg/dl > 27,75 mmol/l > 500 mg/dl	<1%	0%
Lipase pancreática Grau 2 Grau 3	> 1,5 to ≤ 3 X ULN > 3 to ≤ 5 X ULN	3% 2%	4% < 1%
Grau 4 Amilase pancreática Grau 2	> 5 X ULN > 1.5 to ≤ 2 X ULN	< 1%	0%
Grau 3 Grau 4	> 2 to < 5 X ULN > 5 X ULN	7% 0%	3% 0%
N=número total de participantes por grupo de tratamei OBR = regime de base optimizado * Dados de Grau 4 data não aplicáveis na divisão de es .3 Reacções adversas medicamentosas graves			
As seguintes reacções adversas medicamentosas graves o lor abdominal, hepatite aguda, pancreatite aguda, anore le reconstituição imunitária, aumento de lipoproteínas d	xia, astenia, diabetes mellitus, diarreia, fadiga, cefal le baixa densidade, náuseas, aumento das enzimas	erior a Grau 2) ocorreram em estudos de fase 2 eias, aumento das enzimas hepáticas, hiperco pancreáticas, aumento de erupção cutânea, sí	2b e estudos de fase 3 com darunavir comprimidos/ri olesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, sín indrome de Stevens-Johnson e vómitos.
.4 Doentes com co-infecção pelo vírus da hepatite l im participantes com co-infecção pelo vírus da hepatite lo que em participantes medicádos com darunavir comp armacocinética em participantes co-infectados foi seme	B ou C medicados com darunavir comprimidos/riton rimidos/ritonavir sem co-infecção, excepto no que di	avir, a incidência de acontecimentos adversos iz respeito ao aumento das enzimas hepáticas	e valores de química clínica anómalos não foi mais [ver a secção Advertências e precauções (5.2)]. A exp
5 Experiência em ensaios clínicos: doentes pediátr arunavir comprimidos/ritonavir foi estudado em combi elo VIH-1 já medicados com tratamento anti-retroviral, om infecção pelo VIH-1 já medicados com tratamento a articipantes pediátricos com infecção pelo VIH-1 já medi	icos nação com outros fármacos anti-retrovirais em 3 er com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos	nsaios de fase II. O TMC114-C212, no qual for e com pelo menos 20 kg de peso; o TMC114-	ram incluídos 80 participantes pediátricos com infec -C228, no qual foram incluídos 21 participantes pedi
e darunavir comprimidos/ritonavir duas vezes por dia e Estudos clínicos (14.4)].	o ensaio fivic i 14-6230 availoù a administração de	darunavir comprimidos/ntonavir uma vez poi	kg de peso, e o TMC114-C230, no qual foram incluíc ls ensaios TMC114-C212 e C228 avaliaram a adminis r dia [ver as secções Uso em populações específica:
frequência, o tipo e a gravidade das reacções adversas studo TMC114-C212 s reacções clínicas adversas ao darunavir comprimidos visões (5%), proceso (4%) a fortion (2%)			ia (11%), dor abdominal (10%), cefaleias (9%), eruj
utânea' (5%), náuseas (4%) e fadiga (3%). s valores laboratoriais anómalos de Grau 3 ou 4 foram: ancreática (Grau 3: 1%), aumento do colesterol total (G studo TMC114-C228	aumento da ALT (Grau 3: 3%; Grau 4: 1%), aumen rau 3: 1%) e aumento da LDL (Grau 3: 3%).	to da AST (Grau 3: 1%), aumento da amilase	pancreática (Grau 3: 4%, Grau 4: 1%), aumento da
s reacções clínicas adversas ao darunavir comprimidos norexia (5%). leste estudo, não foram observados valores laboratoriai	,		os (19%), erupção cutânea (19%), dor abdominal (5
studo TMC114-C230 s reacções clínicas adversas ao darunavir comprimidos; o apetite (8,3%), prurido (8,3%) e erupção cutânea (8, este estudo, não foram observados valores laboratoriai	ritonavir (todos os graus, com frequência igual ou su 3%).	uperior a 3%) foram: vómitos (33%), náuseas	(25%), diarreia (16,7%), dor abdominal (8,3%), dimi
6.6 Experiência pós-comercialização is acontecimentos seguintes foram identificados durante icerto, nem sempre é possível calcular de forma fiável a			dos voluntariamente a partir de uma população de ta
oram notificados casos de redistribuição da gordura co oi notificada, embora raramente, rabdomiólise (associa Jém disso, f <u>oram</u> notificadas, também raramente, necró	da à co-administração de inibidores da redutase da		
recauções (5.3)). INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS er também as secções Contra-indicações (4) e Farmac. 1. Potencial de damnavir comprimidos/ritonavir afe			
arunavir comprimidos co-administrado com rítonavir é elas enzimas CYP3A e CYP2D6 pode levar ao aumento).	um inibidor das enzimas CYP3A e CYP2D6. A co-a das concentrações plasmáticas desses fármacos, o	dministração de darunavir comprimidos e ritor que podería aumentar ou prolongar o seu efe	navir com fármacos que são metabolizados principa ito terapêutico e os acontecimentos adversos (ver ta
.2 Potencial de outros fármacos afectarem o daruna i darunavir e o ritonavir são metabolizados pela enzima as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir. umento das concentrações plasmáticas de darunavir e	CYP3A. Seria de esperar que fármacos que induzem A co-administração de darunavir e ritonavir com ou	a actividade da CYP3A aumentassem a cleara tros fármacos que inibem a CYP3A pode dimi	ınce de darunavir e ritonavir, o que resultaria na dimi nuir a clearance de darunavir e ritonavir e pode origi
3 Interacções medicamentosas estabelecidas e out tabela 9 fornece as recomendações posológicas consid u interacções previstas devido á grandeza prevista das	t <mark>ras potencialmente significativas</mark> erando as interaccões medicamentosas com daruna	vir comprimidos/ritonavir. Estas recomendaçõ ves ou perda de eficácia.	es baseiam-se em estudos de interacções medicame
Tabela 9: Interacções medicamentosas estabelecida com base nos estudos de interacções medicamentos Classe do fármaco concomitante:	s e outras potencialmente significativas: poderão as ou interacções previstas. <i>[ver a Grandeza das h</i> Efeito na concentracão de darunavir ou do fárm	ser recomendadas alterações da dose ou do nteracções na secção Farmacologia clínica (12	
Nome do fármaco Agentes antivirais contra o VIH-1: Inibidores nucleos	concomitante ideos da transcriptase reversa (NRTI)		
didanosina Agentes antivirais contra o VIH-1: Inibidores da prote	⇔darunavir ⇔didanosina ease (PI) do VIH	A didanosina deve ser administra comprimidos/ritonavir (que são admi	ada uma hora antes ou duas horas após daru inistrados às refeições).
indinavir (O regime de referência para o indinavir foi indinavir/ritonavir 800 mg/100 mg duas vezes por dia.) lopinavir/ritonavir	† darunavir †indinavir	estabelecida.	ombinação com darunavir comprimidos/ritonavir n
saquinavir	↔ lopinavir	recomenda a co-administração de lo ritonavir.	dequadas para esta combinação. Por conseguinte, r ppinavir/ritonavir e darunavir comprimidos, com ou dequadas para esta combinação. Por conseguinte, r quinavir e darunavir comprimidos, com ou sem rito
Agentes antivirais contra o VIH-1: Antagonistas dos o			
maraviroc Outros fármacos	↑ maraviroc	As concentrações de maraviroc sã comprimidos/ritonavir. Quando utiliza a dose de maraviroc deve ser de 150	o aumentadas quando co-administrado com daru do em combinação com darunavir comprimidos/rito mg duas vezes por dia.
Antiarrítmicos: p. ex.: benridil	↑ antiarrítmicos	As concentrações destes fármacos promprimidos/ritonavir. É necessário ter terapêutica dos antiarrítmicos, se	oderão aumentar quando co-administrados com dar precaução e recomenda-se a monitorização da concen disponível, quando co-administrados com daru
lidocalna (sistémico), quinidina, amiodarona, flecalnida, propatenona			se mais baixa de digoxina. As concentrações séric utilizadas para titulação da dose de digoxina para o
digoxina Antibacteriano:	↑ digoxina ⇔ darunavir	efeito clínico desejado.	da combinação em doentes com função renal norm é necessário considerar os seguintes ajustes da
claritromicina	↑ claritromicina	em doentes com CLcr de 30 ml/m em 50%.	é necessárió considerar os seguintes ajustes da nin a 60 ml/min, a dose de claritromicina deve ser rei
Anticoagulante:	↓ varfarina		nin, a dose de claritromicina deve ser reduzida em minuídas quando é co-administrada com darunavir
varfarina Anticonvulsivante:		A dose de darunavir/ritonavir ou de ca	minuídas quando é co-administrada com darunavir se que a razão internacional normalizada (RIN) seja imbinada com darunavir comprimidos/ritonavir. arbamazepina ṇão tem de ser ajustada quando iniciar
carbamazepina Anticonvulsivante:	↑ carbamazepina ↔ darunavir	desejada. A co-administração de darunavir comor	e carbamazepina. Recomenda-se a monitorização o a e a titulação da dose para se obter a resposta o rimidos/ritonavir pode causar a diminuição das concentr
fenobarbital, fenitoina Antidepressivo:	↓ fenitoína ↓ fenobarbital ↑ trazodona	O uso concomitante de trazodona o	e do fenobarbital. Os níveis de fenitoína e de fenoba o-administrados com darunavir comprimidos/rito ou desipramina e darunavir comprimidos/ritonavir
trazodona, desipramina	↑ desipramina	acontecimentos adversos como náus desipramina forem utilizadas com da utilizada com cuidado e deverá cons	iticas de trazodona ou desipramina, o que pode le seas, tonturas, hipotensão e síncope. Se a trazodona runavir comprimidos/ritonavir, a combinação deve iderar-se uma menor dose de trazodona ou desipra
Antifúngicos: cetoconazol, itraconazol, voriconazol	↑cetoconazol ↑ darunavir ↑ itraconazol (não estudado) ↓ voriconazol (não estudado)	a concentração plasmática de daruna	idores potentes, bem como substratos, da enzima C oconazol, itraconazol e darunavir/ritonavir pode aum un populazol ou itraconazol podem aumentar na presen
		As concentrações plasmáticas de vori	oconazol ou itraconazol podem aumentar na presen ninistração é necessária, a dose diária de cetoconazo - conazol podem diminuir na presença de darunavir/rit
Antigota: colchicina	↑ colchicina		rado a doentes medicados com darunavir/ritonavir, eficios/riscos justifique a utilização de voricor administração de colchicina em doentes medicados
CONTINUE		0,6 mg (1 comprimido) x 1 dose, seg do tratamento deve ser repetida após Profilaxia de surtos de gota - co-ad	uido por 0,3 mg (meio comprimido) 1 hora depois. A i 3 dias. Iministração de colchicina em doentes medicados
		darunavir comprimidos/ritonavir:	uas vezes por dia, o regime deve ser ajustado para 0 era de 0,6 mg uma vez por dia, o regime deve ser aju alternados.
			iliar - co-administração de colchicina em doentes medi r:
		O sulfato de atazanavir não deve s compromisso renal ou hepático.	de ser administrada como 0,3 mg duas vezes por er co-administrado com a colchicina em doentes
Antimaláricos: arteméter/lumefantrina	↓ arteméter ↓ di-hidroartemisinina ↑ lumefantrina ↔ darunavír	A combinação de darunavir comprimio da dose. Contudo, a combinação dev aumentada à lumefantrina pode aumo	dos e arteméter/lumefantrina pode ser utilizada sem a e ser usada com precaução, uma vez que a exposiçã entar o risco de prolongamento do intervalo QT.
Antimicobacteriano: rifabutina	↑ darunavir ↑rifabutina ↑ 25-0-desacetilrifabutina	Recomenda-se a redução da dose de uma vez por dia, ou seja, uma dose n aumentar a monitorização dos aconte	rifabutina em pelo menos 75% da dose habitual (30 náxima de 150 mg em dias alternados). E necessário cimentos adversos em doentes medicados com est o reduzir ainda mais a dose de rifabutina.
O regime de referência para a rifabutina foi de 300 mg uma vez por dia Antipsicóticos:	↑ quetiapina		o reduzir ainda mais a dose de ritabutina.
quetiapina		Considere uma terapêutica anti-retro	oviral alternativa para evitar aumentos nas exposiç · necessária, reduza a dose de quetiapina para 1/6 da rsasa associadas à quetiapina. Consulte na informa endações sobre monitorização de reacções adve
		Início da quetiapina em doentes med Consulte a informação de prescrição da dose da quetiapina.	icados com darunavir comprimidos e ritonavir: o de quetiapina para obter a posologia inicial e a titu
Bloqueadores 6: p. ex.: metoprolol, timolol	† bloqueadores beta	É necessária precaução e recomen necessária uma diminuição da dose darunavir comprimidos/ritonavir.	da-se a monitorização clínica dos doentes. Pode e destes fármacos quando forem co-administrados
Bloqueadores da entrada do cálcio: p. ex.: felodipina,	↑ bloqueadores da entrada de cálcio	As concentrações plasmáticas de bloq nicardipina) podem aumentar aquando É necessária precaução e recomenda	ueadores da entrada de cálcio (p. ex.: felodipina, nifec da co-administração com darunavir comprimidos/rito se a monitorização clínica dos doentes.
nifedipina, nicardipina, Corticosteróide:	↓ darunavir	A dexametasona sistémica induz a en	zima CYP3A e pode, portanto, diminuir as concentra resultar na perda do efeito terapêutico de darunavir
Sistémico: dexametasona Corticosteróide: Por inalação/nasal:	↑ fluticasona	O uso concomitante de fluticasona in	nalada e darunavir comprimidos/ritonavir pode aum icasona. Devem ser consideradas alternativas, sobr
Antagonistas dos receptores da endotelina: bosentan	↑ bosentan	em caso de utilização prolongada. Co-administração de bosentan em do em doentes medicados com darunavi	pentes medicados com darunavir comprimidos/riton
		o bosentan na posologia de 62,5 m tolerabilidade individual. Co-administração de darunavir comp	ig uma vez por dia ou em dias alternados, com ba irimidos/ritonavir em doentes medicados com boser
		retome o bosentan na dosagem de 63 na tolerabilidade individual.	ntan pelo menos 36 horas antes de iniciar darunavir 0 dias após o início de darunavir comprimidos/ritor 2,5 mg uma vez por dia ou em dias alternados, com
Fármacos de acção directa sobre o vírus da hepatite C (VHC): Inibidores da protease NS3-4A: boceprevir telaprevir	↓ darunavir ↓ boceprevir ↓ telaprevir	A administração concomitante de da originou uma redução das exposiçõ telaprevir. A co-administração de boc não é recomendada.	trunavir comprimidos/ritonavir e boceprevir ou tela es em estado estacionário ao darunavir e bocepre eprevir ou telaprevir com darunavir comprimidos/rit
Inibidores da redutase da HMG-CoA: pravastatina, atorvastatina,	↑ pravastatina ↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	As doses de atorvastatina, pravastati	na ou rosuvastatina devem ser cuidadosamente titu aixa necessária enquanto se monitoriza a segurança 0 mg/dia.
rosuvastatina, Imunossupressores: p. ex.:	↑ imunossupressores	As concentrações plasmáticas de c quando co-administrados com daruna	iclosporina, tacrolimus ou sirolimus poderão aun avir comprimidos/ritonavir. Recomenda-se a monitor
ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	† salmetarol	comprimidos/ritonavir.	e imunossupressor quando co-administrado com dan
Beta-agonista por inalação: salmeterol	↑ salmeterol	A administração concomitante de saim A combinação pode resultar num aum associados ao salmeterol, incluindo sinusal.	eterol e darunavir comprimidos/ritonavir não é recomer ento do risco de acontecimentos cardiovasculares adv prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquir
Analgésicos estupefacientes/tratamento da dependência de opiáceos: metadona, buprenorfina, buprenorfina/naloxona	↓ metadona ⇔ buprenorfina, naloxona ↑ norbuprenorfina (metabolito)	com darunavir comprimidos/ritonav	osologia da metadona quando iniciar a co-administ ir. Contudo, recomenda-se a monitorização clínica á ser necessário ajustar a dose de metadona dura
, munovila		Não é necessário nenhum ajuste da administração concomitante de darun	dose de buprenorfina ou buprenorfina/naloxona avir comprimidos/ritonavir. Recomenda-se a monitor o de darunavir comprimidos/ritonavir e buprenorfi
Neurolépticos: p. ex.: risperidona,	↑ neurolépticos		o da dose destes fármacos quando forem co-administ r.
Anticoncepcionais/estrogénio: etinilestradiol,	↓ etinilestradiol ↓ noretindrona	As concentrações plasmáticas de etini pelo ritonavir. São recomendados	ilestradiol diminuem devido à indução do seu metabo métodos de contracepção alternativos não horme
noretindrona Inibidores da PDE-5: p. ex.:	↑ inibidores da PDE-5 (apenas o uso de sildenat nas doses usadas para o tratamento da disfunçã	il A co-administração com darunavir co dos acontecimentos adversos associa	mprimidos/ritonavir poderá ter como resultado um au dos aos inibidores da PDE-5, incluindo hipotensão, si
p. ok. sildenafil, vardenafil, tadalafil	eréctil foi estudado com darunavir comprimidos/ritonavir)	distúrbios visuais e priapismo. Uso de inibidores da PDE-5 para a hip	
		Recomendam-se os seguinte: comprimidos/ritonavir: Co-administração de tadalafil e	s ajustes de dose para utilização de tadalafil com dar em doentes medicados com darunavir comprimidos/rit
		no caso de doentes medicado uma semana, comece o tadal 40 mg uma vez por dia com l	s com darunavir comprimidos/ritonavir durante pelo : lafil na posologia de 20 mg uma vez por dia. Aument base na tolerabilidade individual.
		Evite usar tadalafil durante o i	r comprimidos/ritonavir em doentes medicados com ta início da administração de darunavir comprimidos/rit te tadalafii pelo menos 24 horas antes do início de dar menos uma semana após o início de darunavir e o tadalafii na dosagem de 20 mg uma vez por dia. Au com base na tolerabilidade individual.
		Uso de inibidores da PDE-5 para a d	isfunção eréctil:
		única que não exceda 2,5 mg em 72 dose de 10 mg em 72 horas, podem se adversos associados ao inibidor da f	não exceda 25 mg em 48 horas, o vardenafil, num: 2 horas, ou o tadalafil, numa dose única que não ex er utilizados com monitorização aumentada de acontecir PDE-5.
Inibidores selectivos de recaptação da serotonina (SSRI): sertralina, paroxetina		Se a sertralina ou a paroxetina forem a abordagem recomendada é uma titu clínica da resposta antidepressiva. A de sertralina ou paroxetina que iniciem	n co-administradas com darunavir comprimidos/rito lação cuidadosa da dose dos SSRI baseada numa ava lém disso, os doentes medicados com uma dose o o tratamento com darunavir comprimidos/ritonavir c
paroxetina Sedativos/hipnóticos:	↑ midazolam	ser monitorizados em relação à respo	osta a antidepressivos. oor via parentérica com darunavir comprimidos/rito smáticas de midazolam.
midazolam administrado por via parentérica	i .		
midazolam administrado por via parentérica		A co-administração deve ser feita nur rigorosa e tratamento médico adeg prolongada. Deve considerar-se a administrada mais do que uma dose	n contexto em que se assegure uma monitorização o juado em caso de depressão respiratória e/ou se redução da posologia do midazolam, sobretudo s única de midazolam

Com base nas diferentes vias de eliminação dos outros NRTI (zidovudina, zalcitabina, emtricitabina, estavudina, lamivudina e abacavir), que são excretados principalmente por via renal, não se esperam interacções médicamentosas entire estes fármacos e danunavir comortinidos/ritonavir Outros PI:

A co-administração de darunavir comprimidos/ritonavir com outros PI além de lopinavir/ritonavir, saquinavir, atazanavir e indinavir não foi estudada, pelo que esta co-administração não é recomendada. Imbibitores da transferência da cadeia da integrasse:

Com base nos dados farmacocinéticos das reterências na literatura, não se observaram alterações clinicamente significativas nas concentrações de darunavir com o uso concomitante de rallegravir. A potencial diminuição das concentrações de darunavir não parece ser clinicamente relevante. Darunavir comprimidos/ritonavir e rallegravir podem ser utilizados sem ajustes da dose. USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

8.1 Gravidez - delitos tentalogénicos:
Gravidez - delitos tentalogénicos:
Gravidez - categoria C: Charunávir comprimidos deve ser usado durante a gravidez apenas se o potencial beneficio justificar o potencial risco.
Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em numberes grávidas. Os estudos de reprodução realizados com darunavir não demonstraram embriotosicidade ou teratogenicidade em ratinhos e tatos na presença ou ausência de infloranti; bem como e colhesa penas com o darunavir. Nestes estudos, as exeposições a darunavir (baseadas na AUC) foram superiores em ratos (3 vezes), enquanto em ratinhos e coelhos as exposições foram inferiores (menos de 1 vez) quando comparadas com as obtidas em humanos na dose clínica recomendada de darunavir potenciado com ritonavir. No estudo de desenvolvimento pré de pós-natal realizados em ratos, boservove e uma redução no aganto de pesos corporal dos ratos da definidados com recombinação com or intonavir durante sa lacitação. Tal situação ocorreu devido à exposição destes ratos a substâncias farmacolópicas através do leite. O desenvolvimento sexual, o desempenho da fertilidade e do acassiamento da desecendência do foram afectados potentalemento com durantavir administratod obtidademente ou combinação com ritonavir da informa mentale pode potentamento manter com durantavir administratod discharaciente ou combinação com ritonavir de se exposição plasmática que variaram de 0,1 a 1 dos riveis de variante de combinação de completa de completa de completa de la ratos, quantos de administratos discinados mánistratos discinados mánistratos de combinação com ritonavir de 10,1 dos niveis de exposição plasmática que variaram de 0,1 a 1 dos riveis de exposição plasmática que variaram de 0,1 a 1 dos riveis de exposição plasmática que variaram de 0,1 a 1 dos riveis de exposição plasmática que variaram de 0,1 a 1 dos riveis de exposição plasmática que realizados administratos discinados na administratorios. So circiado um Realizados de combinações devidas embres a administrativ

Registo de gravidez anti-retroviral: para monitorizar os resultados materno-fetais em mulheres grávidas expostas a darunavir comprimidos, foi criado um Registo de gravidez anti-retroviral. Os médicos deverão registar as ocientes através do número (+1) 1-800-258-4263. Nos EUA, os Centros para o Controlo e Prevenção de Doenças recomendam que mães infectadas pelo VIH não amamentem os seus bebés para evitar o risco de transmissão póe-natal do VIH. Apesar de não e saber se dounaver é excetado no leite humano, verificou-se que é excetado no leite de ratos tienes alcebrates. Devido à possibilidade de transmissão do VIH e à possibilidade de reacções adversas graves des devem ser informadas de que não deveráa amamentar cado estigiam a ser medicades com darmaver comprimides.

8.4. Uso pediátrico Não administre drannavir comprimidos/ritonavir a doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade devido à toxicidade e à mortalidade observadas em ratos juvenis com doses de darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) até aos 23 a 26 dias de idade [ver as secções Advertências e precauções (5.11), Uso em populações específicas (8.1), Farmacología clínica (12.3) e Toxicología não clínica (13.2)]. A segurança, o perfil farmacocinético e as respostas virológicas e imunológicas de darunavir comprimidos/intonavir foram availados em participantes pediátricos dos 3 aos 18 anos el idade e peso minimo de 10 kg, com intecção pelo VIII- já medicados. Estes participantes foram availados no enconscio cilinos TIMI-L-212 (80 participantes) pediátricos dos 3 aos 18 anos el 18 an participantes pediatricos dos 3 aos 18 anos de idade e com pelo menos 10 kg de peso. No ensalo cilinio (TMI-14-C230), asequinaça, porfil famacocinético e a respostas virológicas e imunológicas de darunavir comprimidos/ritonavir administrados uma vez por dia foram avallados em participantes pediatricos com intecção polo VIH-1 naive para o tratamento, com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos (12 participantes) (ver as secções Reações adversas (6.5), Farmacologia cinicira (12.3) e Estudos (cinicos (14.4)), fi requienca, to po e a gravidade das reacções adversas necedicamentosas em participantes pediatricos foram companistrados dos observadas em adustos (ver a secçõe) Reações adversas (6.1,6.2)). As recomendações da administração de duravier comprimisór/critonavier uma vez por dia para doentes pediatricos das 3 aos 12 anos foram derivadas utilizaçãos dad univarier comprimisór/critonavier uma vez por dia em crianças com mientos de 12 aos, os dados obdre a seguriança clinica so dos utiliciares para apolar as exposições previstas ao duravier para esta abas e table, para esta para de table para esta para esta abas e table, para a esta para esta dia em participamites pediátricios dos 3 aos 18 anos e que pesem no minimo 10 kg.

8.5 Uso gerádrico

8.5 Uso gerádrico

8.5 Uso gerádrico

8.6 sestudos clínicos de darunavir comprimidos não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se a resposta seria diferente da resposta de doentes mais jovens. Em geral, deve ter-se cuidado na administração e monitorização de darunavir comprimidos em doentes idosos devido à maior frequência de função hepática diminuída e de doenças concomitantes ou outra farmacoterpai (enteragia (12-3)).

8.6 Cempromisso hepático

8.6 Cempromisso hepático

8.6 de necessário ensulum ajuste da dose de darunavir comprimidos/ritonavir em doentes com compromisso hepático grave. Por conseguinte, o uso de darunavir comprimidos/ritonavir não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave. Por conseguinte, o uso de darunavir comprimidos/ritonavir não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave per as aecções Uso em populações específicas (2.3) e Farmacología clínica (12.3)).

A analise farmaconietica da população demonstrou que a farmaconietica do darunavir não foi significativamente afectada em participantes com intecção polo VIH e compromisso renal moderado (CCL em milma e 60 milmin, n = 20). Nitio existent adosto farmaconietica disponiverse em dorentes com intenção polo VIH - com compromisso renal previo de identifica em les terminarios contrator en destrutavir el filmitado, pelo que não se espera uma clearance total to organismo em doentes com compromisso renal. Como o distanavir e o ritonavir têm uma ligação elevada às proteínas plasmáticas, é impro que sejam removidos de forma significata por hemodistica o udistica pertinosal (Pera asecção Farmacologia cilinica (12.3)). O SOBREDOSAGEM s experiência em humanos de sobredosagem aguda com darunavir comprimidos/ritonavir é limitada. Doses únicas de até 3200 mg da solução oral de darunavir administrado isoladamente e de até 1600 mg da ormulação de darunavir em comprimidos em combinação com ritonavir foram administradas a voluntários saudáveis sem efeitos sintomáticos adversos. 11 DESCRIÇÃO

Darunavir tem o seguinte nome químico: éster (3R,3a5,6aR)- hexa-hidrofuro[2,3-b]-furano-3-flico do ácido [(15,2R-3-[((4-amino-fenil)sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil)-carbâmico. A sua formula motecular é 0₂₇13-yil-0,0-5 o seu peso motecular é de 547,66. O darunavir tem a seguinte formula estrutural: O darumair é um pó de cor esbranquicada a castanho-clara.

Darumair 400 mp está disponhel sob a forma de comprinidos de cor laranja e forma eval biconvesa, com bordos bisislados, revestidos por pelicula para administração oral. Caumunir 600 mp está disponível sob a forma de comprimidos de cor laranja e forma oval biconvexa, revestidos por pelicula para administração oral. Cada comprimido de 400 mp contém 400 mp de darumair. Cada comprimido de 600 mp contém 600 mp de darumair. Cada comprimido de 600 mp contém 600 mp de darumair. Cada comprimido cambem contém os ingredientes inactivos dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estexanto de magnésio e coluisos mirroristativant asilicificadas. A policula que reveste so comprimidos comitém. Opadry la laranja, amareto n.º 6 FD8C/faca de aluminio FG alumairo. A pelideroligado, a fuelte depuiso de comprimidos comitém. Deadry la laranja, amareto n.º 6 FD8C/faca de aluminio FG alumairoris de comprimente combinado de combinado de combinado de combinado combinado de combinado combinado de combinad

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA 12.1 Modo de acção

Na concentração máxima de darunavir média de 6599 ng/m observada neste estudo, o aumento médio de 0TcF foi de 2.2 ms com um intervalo de confiança (IC) bilateral de 6699 ng/m observada neste estudo, o aumento médio de 0TcF foi de 2.2 ms com um intervalo de confiança (IC) bilateral de 6699 ng/m observada neste estudo, o aumento médio de 0TcF foi de 2.2 ms com um intervalo de confiança (IC) bilateral de 6699 ng/m observada neste estudo, o aumento médio de 0TcF foi de 2.2 ms com um intervalo de confiança (IC) bilateral de 69% de -2 ms a 6.3 ms. Ao availar o IC de 69% bilateral nas alterações médias correspondentes ao tempo no 0TcF versus controlo por placebo, os limites superiores de ambos os grupos de darunavir/ritonavir nunca excederam o limite de 10 ms.

12.3 Farmacocinética

Farmacocinética em adultos

Geral O darunavir é metabolizado principalmente pela enzima CYP3A, O ritonavir inibe a CYP3A, aumentando, consequentemente, as concentrações plasmáticas de darunavir. Quando uma dose única de darunavir comprimidos 600 mg foi administrada por va cral em combinação com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia, houve um aumento aproximado de 14 vezes na exposição sistêmica ao darunavir. Assim, darunavir comprimidos 600 deves er utilizado en combinação com 100 mg de ritonavir para se obter exposições suficientes do darunavir.

tudo TMC114-C214, 278 doe	, co-administrado com uma dos da população de darunavir após ntes no estudo TMC114-C229 e rsa em 335 doentes no estudo T	119 doentes (dados integrados	i) dos estudos TMC114-C202 e	TMC114-C213] e darunavir cor	s com infecção pelo VIH-1. A tabela 10 apresenta vaseada em amostragem esparsa em 285 doentes nprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por
Tabela 10: Estimativas da fa 48 semanas, e estudo TMC1	114-C229, análise de 48 seman	darunavir em doses de daruna as) e de darunavir comprimido manas, e dados integrados do:	s/ritonavir 600 mg/100 mg dua	is vezes por dia (estudo TMC11	uma vez por dia (estudo TMC114-C211, análise 14-C214, análise de 48 semanas, estudo TMC11 24 semanas)
Parâmetro	Estudo TMC114-C211 darunavir comprimidos/ ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia N = 335	Estudo TMC114-C229 darunavir comprimidos/ ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia N = 280	Estudo TMC114-C214 Darunavir comprimidos/ ritonavir600 mg/100 mg duas vezes por dia N = 285	Estudo TMC114-C229 Darunavir comprimidos/ ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia N = 278	Estudos TMC114-C213 e TMC114-C202 (dados integrados) Darunavir comprimidos/ ritonavir 600 mg/100 u duas vezes por dia N = 119
AUC24h (ng•h/mL)*					
Média ± desvio-padrão	93026 ± 27050	93334 ± 28626	116796 ± 33594	114302 ± 32681	124698 ± 32286
Mediana (intervalo)	87854 (45000-219240)	87788 (45456-236920)	111632 (64874-355360)	109401 (48934-323820)	123336 (67714-212980)
C _{Oh} (ng/mL)					
Média ± desvio-padrão	2282 ± 1168	2160 ± 1201	3490 ± 1401	3386 ± 1372	3578 ± 1151
Mediana (intervalo)	2041 (368-7242)	1896 (184-7881)	3307 (1517-13198)	3197 (250-11865)	3539 (1255-7368)
N = número de participantes o	com dados				
*AUC _{24h} h é calculada comoA	UC _{12h} *2				

Absorção e biodisponibilidade
Dannapir. co-administrado com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia, foi absorvido após administração oral com uma Treix de aproximadamente 2.5 a 4 horas. A biodisponibilidade oral absoluta de uma única dose de 600 mg de darunavir e após co-administração com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia foi de 37% e 82%, respectivamente. Os dados recolhidos *in vivo* sugerem que darunavir/ritonavir é um inibidor dos transportadores da p-elicoproteira (p-ep).

Efelios dos alimentos na absorção oral
Ouando darunavir comprimidos lo administrado às refeições, a C_{mis} e AUC de darunavir, co-administrado com ritonavir, deve ser sempre tomado às refeições. Na variedade de refeições estudadas, a exposição ao darunavir é similar. O teor calôrico total das várias refeições avaldadas varios de 240 Kcal (12 gel oportura) a 282 Kcal (66 g de gordura) a 282 Kcal (66 gordura) a 282 Kcal (66 gordura) a 282 Kcal (66 gordura) a 282 Kcal (67 gordura) a 282 Kcal (67 gordura) a 282 Kcal (68 gordura) a 282 Kc Distribuição A ligação do darunavir às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 95%. O darunavir liga-se principalmente à alfa 1 glicoproteína ácida (AAG) plasmática.

reconstructions vitro com microssamas hepáticas humanos (HLM) indicam que a darunavir é aujeito principalmente su minebalhoria no vidativo. O darunavir é atrensivamente metabolizado palas norimas CVP0 principalmente pala CVP3A. In mestido de balanço de masas relaziodos em vivolundirios audievis de demonstrou que aprile conscionar de consciona de del monte de la conscionar de la Um estudo de balanço de massa realizado em voluntários saudáveis demonstrou que, após administração de uma dose única de 400 mg de ¹⁴C-darunavir co-administrado com 100 mg de ritonavir, aproximadamente 7,9% e 13,9% da dose administrada de ¹⁴C-darunavir foi recuperada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir não alterado contribulu para aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir não alterado contribulu para aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir não alterado contribulu para aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir não alterado contribulu para aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir não alterado contribulu para aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir não alterado contribulu para aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir não alterado contribulu para aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir não alterado contribulu para aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir não alterado contribulu para aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir não alterado contribulu para aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada nas fezes e na urina, respectivamente. O darunavir não alterado contribulu para aproximadamente 41,2% e 7,7% da dose administrada con 100 mg de ritonavir dos aproximadamente 11,2% e 7,7% da dose administrado con 100 mg de ritonavir não aproximadamente 11,2% e 7,7% da dose administrado con 100 mg de ritonavir não aproximadamente 11,2% e 7,7% da dose administrado con 100 mg de ritonavir não aproximadamente 12,2% e 7,7% da dose administrado con 100 mg de ritonavir não apro

Compromisso hegatico

d'auruavir é metabolizado principalmente pelo figado. Os parámetros farmaccinéticos do darunavir em estado estacionário foram semelhantes após co-administração de múltiplas doses de darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia a participantes com função hegatica normal (n = 16), compromisso hegatico lipeiro (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromisso hegatico moderado (classe 8 de Child-Pugh A, n = 6) e compromis Co-intecção por virus da hepatite B ou virus da hepatite C
A análise de dados dos estudos TMC114-C211 e TMC 114-C214, com a duração de 48 semanas, em participantes com infecção pelo VIH-1 indicou que o estado da co-intecção por virus da hepatite B e/ou hepatite C não teve delito aparente na exposição ao darunavir.

macocinética da nonulação demonstrou uma exposição média ao darunavir mais elevada em mulheres com co-infecção nelo VIH-1 em comparação com a dos homens. Esta diferença não é cli -r-u'adilise farmacocinética populacional do darunavir em participantes com infecção pelo VIH-1 indicou que a raça não teve efeito aparente na exposição ao darunavir. Doentes geriátricos A análise farmacocinética da população em participantes com infecção pelo VIH-1 demonstrou que a farmacocinética do darunavir não foi consideravelmente diferente na faixa etária (18 aos 75 anos) avaliada em participantes com infecção pelo VIH-1 (n = 12, diade igual ou superior a 65) /ver a secção Uso em populações específicas (8.5). Doentes pediátricos

A farmacoinética de darunavir em combinação com o rioqueir em 30 participantes pediátricos des 3 aos 18 anos de idade e peso mínimo de 10 kg com infecção pelo VIII-1 já medicados com tratamento anti-retrovirál demonstrou que disapens administradas com base no peso tinham como resultado uma exposição ao darunavir similar em comparação com a exposição ao darunavir oblida em adultos já medicados que receberam darunavir comprimidos/trinavirá 00 migrol 700 mg duas vezes por dia (vez a secção Posologia e administração (2.2)).

Darmavir comprimidos/trinavirá administração duas vezes por dia: Commence Configurations of the Configuration of the

os parametros iarmacocineticos resu	illiuos cili participalites pediatricos liit	dicados com dardilavii comprimidos/	ritoriavii auriiriistrauos urria ou uuas v	czes por dia sao mostrados na tabela seguinte.	
Tabela 11: Estimativas da farmaco	cinética populacional da exposição a	o darunavir (estudo TMC114-C230,	estudo TMC114-C212 e estudo TMC1	14-C228) após administração de doses nas tabelas 2	
	Estudo TMC114-C230 - darunavir comprimidos/ ritonavir uma vez por dia	Estudo TMC114-C212 - darunavir comprimidos/ ritonavir duas vezes por dia	Estudo TMC114-C228 - darunavir comprimidos/ritonavir duas vezes por dia*		
Parâmetro	N = 12	N = 74	De 10 kg a menos de 15 kg‡ N = 10	De 15 kg a menos de 20 kg [§] N = 13	
AUC _{24h} (ng·h/mL) [†]					
Média± desvio-padrão	84390 ± 23587	126377 ± 34356	137896 ± 51420	157760 ± 54080	
Mediana (intervalo)	86741 (35527-123325)	127340 (67054-230720)	124044 (89688-261090)	132698 (112310-294840)	
C _{Oh} (ng/mL)					
Média ± desvio-padrão	2141 ± 865	3948 ± 1363	4510 ± 2031	4848 ± 2143	
Mediana (intervalo)	2234 (542-3776)	3888 (1836-7821)	4126 (2456-9361)	3927 (3046-10292)	
N = número de participantes com da	idos.				

ls participantes podem ter contribuído com dados farmacocinéticos para os intervalos de peso de 10 kg a 15 kg e de 15 kg a 20 kg. A AUC24h é calculada como AUC 12h *2 Calculada como AUC 12h *2 Calculado a partir dos parâmetros farmacoinéticos individuais estimados para a 2.* e a 4.* semana, com base na análise na 48.* semana que avaliou uma dose de darunavir de 20 mg/kg dus vezes por dia. Com ritonavir 3 mg/kg dusa vezes por dia.

O grupo dos 15 kg aos 20 kg foi medicado com 380 mg (3,8 ml) de darunavir suspensão oral duas vezes por dia com 48 mg (0,6 ml) de ritonavir solução oral duas vezes por dia com 140 mg (0,6 ml) de ritonavir solução oral duas vezes por dia com 140 mg (2,6 ml) de ritonavir solução oral duas vezes por dia com 140 mg (2,6 ml) de ritonavir solução oral duas vezes por dia com 140 mg (2,6 ml) de ritonavir solução oral duas vezes por dia com 140 mg (2,6 ml) de ritonavir solução oral duas vezes por dia com 150 mg (2,6 ml) de ritonavir de 20 mg/kg duas vezes por dia com ritonavir 380 mg duas vezes por dia.

Resumo da estaticia capar estimativas dos parâmetros farmacoinéticos populacionais para DRV após administração de DRV/rtv em 800 mg/100 mg q.d. em participantes com infecção pelo VIH-1 naïve para o tratamento dos 12 aos < 18 anos de idade - análise na 48.* semana

Interacções medicamentosas

[Ver também as secções Contra-indicações (4), Advertências e Precauções (5.5) e Interacções medicamentosas (7),1

Darunsvir co-administrator com trinvair é um imbidor das enzimas CYP3A e CYP206

Darunsvir co-administrator com trinvair é um imbidor das enzimas CYP3A e CYP206

Do le livar ao aumento das concentrações plasmitacias dessess firamacos, o que prodet aumentar ou priologar ou eleto terapêtutico e os acontecimentos adversos.

O darunavir e o ritonavir são metabolizados pela enzima CYP3A, Seria de esperar que firamacos que induzem a actividade da CYP3A aumentassem a clearance de darunavir e ritonavir, o que resultaria na diminuição

das concentrações plasmitacias de darunavir e ritonavir. A co-administração de darunavir entronavir com unos trainacos que induzem a clearance de darunavir e ritonavir e pode originar o

aumento das concentrações plasmitacias de darunavir e ritonavir. cument use concerningues plasmancas en curuavir e ritonavir.

Foram realizados estudos dei tenecojes medicamentosis como a darunavir e outros fármacos com probabilidade de serem co-administrados e alguns fármacos comummente utilizados como sondas de interações farmacoinéticas. Os efetitos da co-administrado de darunavir os valores de AUC, Cinás e Climis são resumidos na tabela 12 (efetito de outros fármacos no darunavir) e na tabela 13 (efetito do darunavir sobre outros fármacos). Para obter informações realizadores faires a recomendações inclais, ser a secepción interações medicamentosas (7).

Foram realizados vários estudos de interaçõe com uma dose não recomendada do fármaco co-administrado ou darunavir; contudo, os resultados são aplicáveis à dose recomendada do fármaco co-administrado ou darunavir. Tabela 12: Interacções medicamentosas: parâmetros farmacocinéticos para o <u>darunavi</u>r na presença de fármacos co-administrados Co-adr Indinav

Fármaco co-administrado	Fármaco co-administrado	Darunavir/ ritonavir	N	PK	C _{máx}	AUC	C _{min}	0
Co-administração com outros	inibidores da protease do VIH							1
Atazanavir	300 mg q.d.*	400/100 mg b.i.d. †	13	↔	1.02 (0,96-1,09)	1.03 (0,94-1,12)	1.01 (0,88-1,16)	2
Indinavir	800 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	9	1	1.11 (0,98-1,26)	1.24 (1,09-1,42)	1.44 (1,13-1,82)	≥ 3 Número mediano de ARV anteriormente
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg b.i.d.	1200/100 mg b.i.d. [‡]	14	1	0.79 (0,67-0,92)	0.62 (0,53-0,73)	0.49 (0,39-0,63)	utilizados [∓] : NRTI
	533/133.3 mg b.i.d.	1200 mg b.i.d [‡] .	15	1	0.79 (0,64-0,97)	0.59 (0,50-0,70)	0.45 (0,38-0,52)	NNRTI PI (excluindo ritonavir em dose baixa)
Saquinavir cápsulas de gel duras	1000 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	14	1	0.83 (0,75-0,92)	0.74 (0,63-0,86)	0.58 (0,47-0,72)	* Baseado no fenótipo (Antivirogram®) † Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Uj
Co-administração com outros	anti-retrovirais anti-VIH							Contando apenas ARV, com exclusão de riton
Didanosina	400 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0.93	1.01	1.07	Os resultados na 48.3 semana para participantes me
		-			(0,86-1)	(0,95-1,07)	(0,95-1,21)	Tabela 19: Resultado virológico do tratamento
Efavirenz	600 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	1	0.85 (0,72-1)	0.87 (0,75-1,01)	0.69 (0,54-0,87)	
Etravirina	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	15	↔	1.11 (1,01-1,22)	1.15 (1,05-1,26)	1.02 (0,90-1,17)	Éxito virológico ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml
Nevirapina	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	8	1	1.40 [§]	1.24 [§]	1.02 [§]	Falha virológica*
					(1,14-1,73)	(0,97-1,57)	(0,79-1,32)	Nenhum dado virológico na janela da 48.ª semana Razões
Rilpivirina	150 mg q.d.	800/100 mg q.d.	15	↔	0.90 (0,81-1)	0.89 (0,81-0,99)	0.89 (0,68-1,16)	Estudo interrompido devido a acontecimento adverso ou morte [‡]
								Estudo interrompido por outras razões§
Fumarato disoproxílico de tenofovir	300 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	1	1.16 (0,94-1,42)	1.21 (0,95-1,54)	1.24 (0,90-1,69)	Dados em falta durante a janela [†] mas no estudo

Co-administração com inibido	ores da protease NS3-4A do VHC						
Boceprevir^	800 mg três vezes por dia	600/100 mg b.i.d.	11	1	0,64 (0,58-0,71)	0.56 (0,51-0,61)	0.41 (0,38-0,45)
Telaprevir	750 mg a cada 8 horas 1125 mg a cada 12 horas	600/100 mg b.i.d. 600/100 mg b.i.d.	11	+	0.60 (0,56-0,64) 0.53 (0,47-0,59)	0.60 (0,57-0,63) 0.49 (0,43-0,55)	0.58 (0,52-0,64) 0.42 (0,35-0,51)
Co-administração com outros	fármacos						
Arteméter/lumefantrina	80 mg/480 mg (6 doses às 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas)	600/100 mg b.i.d.	14	↔	1 (0,93-1,07)	0.96 (0.90-1,03)	0.87 (0,77-0,98)
Carbamazepina	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	16	*	1.04 (0,93-1,16)	0.99 (0,90-1,08)	0.85 (0,73-1)
Claritromicina	500 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	17	*	0.83 (0,72-0,96)	0.87 (0,75-1,01)	1.01 (0,81-1,26)
Cetoconazol	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	14	1	1.21 (1,04-1,40)	1.42 (1,23-1,65)	1.73 (1,39-2,14)
Omeprazole	20 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	16	*	1.02 (0,95-1,09)	1.04 (0,96-1,13)	1.08 (0,93-1,25)
Paroxetina	20 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	16	*	0.97 (0,92-1,02)	1.02 (0,95-1,10)	1.07 (0,96-1,13)
Ranitidina	150 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	16	*	0.96 (0,89-1,05)	0.95 (0,90-1,01)	0.94 (0,90-0,99)
Rifabutina	150 mg q.o.d. ¹¹	600/100 mg b.i.d.	11	1	1.42 (1,21-1,67)	1.57 (1,28-1,93)	1.75 (1,28-2,37)
Sertralina	50 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	13	*	1.01 (0,89-1,14)	0.98 (0,84-1,14)	0.94 (0,76-1,16)
	om dados éticos do darunavir neste estudo fo nistração de darunavir/ritonavir 600		etros	§ ¶ ^	q.o.d. = em dias alt		tudos. o grupo de referência
Tabela 13: Interacções medica	amentosas: Parâmetros farmacoc	inéticos para <u>fármacos co-adm</u> i	inistrados na p	resença de da	runavir/ritonavir		
	Dose/h	orário			Razão Pa	râmetros farmacoci	%) do <u>fármaco co-administrado</u> néticos com/sem darunavir efeito = 1
Fármaco co-administrado	Fármaco co-administrado	Darunavir/ritonavir	N	PK	C _{máx}	AUC	C _{mín}
Co-administração com outros	inibidores da protease do VIH						

25-O-desacetii-rifabutina		Dose/t	orário			Pa	râmetros farmacoci	%) do <u>fármaco co-administrado</u> inéticos com/sem darunavir efeito = 1
According 1.50 1.	-ármaco co-administrado	Fármaco co-administrado	Darunavir/ritonavir	N	PK	C _{máx}	AUC	C _{mín}
Application of the content of the	o-administração com outros	inibidores da protease do VIH						
Marche	tazanavir	/100 mg ritonavir q.d. quando administrado isoladamente 300 mg q.d. quando administrado com	400 mg/ 100 mg b.i.d [†]	13	↔	0,9 (0,78-1,01)	1,08 (0,94-1,24)	
Company	ndinavir	800 mg b.i.d./100 mg ritonavir q.d. quando administrado	400/100 mg b.i.d.	9	Ť			
Section Sect	opinavir/ ritonavir		1200/100 mg b.i.d.	14	↔	0,98		1,23
Commercial commercia		533/133.3 mg b.i.d. [‡]	1200 mg b.i.d.	15	*			
Part	Sanuinavir cánculae de nel	1000 mg h i d /100 mg	400/100 mg h i d	12		(0,96-1,30)	(0,96-1,24)	
Montenenses	uras	ritonavir b.i.d. quando administrado isoladamente 1000 mg b.i.d. quando administrado com	400/100 mg b.i.d.	12	,,	(0,78-1,13)	(0,76-1,17)	(0,52-1,30)
Delegaparis			600/100 mg h i d	17	1 0	I 0.84	I 0.01	1
Southern						(0,59-1,20)	(0,75-1,10)	Ω
Environce						(0,83-0,97)	(0,72-0,85)	(0,56-0,69)
Transitria 100 mg b.i.d. 660/100 mg b.i.d. 14			b.i.d. de etravirina			(0,78-1)	(0,69-0,81)	(0,52-0,76)
Control Cont						(0,97-1,35)	(1,08-1,36)	(1,01-1,36)
159 mg q.d.						(0,57-0,82)	(0,54-0,73)	(0,44-0,61)
Comment of dispercial code 300 mg q.d. 300 mg b.i.d. 12 7 1,24 1,24 1,124 1,125 1,124 1,124 1,125 1,124 1,125 1,124 1,125 1,						(1,02-1,37)	(1,12-1,44)	(1,20-1,82)
Internation 1,100 mg b.1.d. 600/100 mg b.1.d. 12 7 2,29 4.05 8,25 + 10.1 Internation 150 mg b.1.d. 600/100 mg b.1.d. com 200 mg b.1.d. 12 7 2,29 4.05 8,25 + 10.1 Internation 150 mg b.1.d. 600/100 mg b.1.d. com 200 mg b.1.d. 12 7 2,29 4.05 8,25 + 10.1 Internation 150 mg b.1.d. 600/100 mg b.1.d. com 200 mg b.1.d. 12 1 1,77 2,31 0,25 + 2,31 4,5 + 6,15 Internation 150 mg b.1.d. 600/100 mg b.1.d. 12 1 0,07 + 2,81 0,06 + 2,21 0,05 + 2,21 Internation 150 mg b.1.d. 600/100 mg b.1.d. 11 1 1 0,04 + 2,05 0,06 + 2,21 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 11 1 1 0,04 + 2,05 0,06 + 2,21 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 15 7 0,06 + 2,07 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 15 7 0,06 + 2,07 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 15 7 0,06 + 2,07 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 15 7 0,06 + 2,07 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 15 7 0,06 + 2,07 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 15 7 0,06 + 2,07 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 15 7 0,06 + 2,07 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 15 7 0,06 + 2,07 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 15 7 0,06 + 2,07 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 15 7 0,06 + 2,07 Internation 150 mg a cache Broass 600/100 mg b.1.d. 17 1,06 mg a cache Broass 1,00 mg a cache					_	(1,56-2,06)	(1,98-2,67)	(2,39-3,24)
Arranvice 150 mg bi.d. 600/100 mg bi.d. com 200 mg bi.d. 12	enofovir					(1,08-1,42)	(1,10-1,35)	(1,19-1,57)
Distribution Dist						(1,46-3,59)	(2,94-5,59)	(6,35-10,1)
Second press Seco			b.i.d. etravirina	10	т	(1,20-2,60)	(2,57-3,74)	(4,51-6,15)
The preparation The prepar			600/100 mg b.i.d.	12^		0,75	0,68	0,65
Description	elaprevir	750 mg a cada 8 horas	600/100 mg b.i.d.	11	+	0,64	0,65	0,68
Add may a d. cuaurior 2001100 mg b.i.d. 15 T 0.56 0.85 0.95 (1.372.40)	ı-administração com outros	fármacos				(0,61-0,67)	(0,61-0,69)	(0,63-0,74)
Commentarian Commentaria Commen		40 mg q.d. quando administrado isoladamente 10 mg q.d. quando administrado com darunavir/	300/100 mg b.i.d.	15	Ť	0,56 (0,48-0,67)	0,85 (0,76-0,97)	1,81 (1,37-2,40)
Arteméter Unmetantrina Borny 480 mg (doses is 0, 8, 24, 36, 48 e 600 horas)		80 mg dose única	600/100 mg b.i.d.	15	1	0,85 (0,68-1,05)	0,91 (0,78-1,06)	-
Limedantrina 80 mg/480 mg Gose à 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas) 15	i-hidroartemisinina			15	î	1,06 (0,82-1,39)	1,12 (0,96-1,30)	-
15		lumefantrina 80 mg/480 mg	600/100 mg b.i.d.	15	1	0,82 (0,61-1,11)	0,84 (0,69-1,02)	
uprenorfinana 15	i-nidroartemisinina			15	1	0,82 (0,66-1,01)	0,82 (0,74-0,91)	1 (0,82-1,22)
17	umefantrina			15	1		(2,46-3,08)	2,26 (1,92-2,67)
17	Suprenorfina/naloxona	8/2 mg a 16/4 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0,92 [§]	0,89 [§]	0,98 [§]
pódido de carbamazepina	Jorbuprenorfina			17	1	1,36	1,46	1,71
Contract	Carbamazepina	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	16	Ť	1,43	1,45	1,54
Destrometorfano Source Destrometorfano Source Source Destrometorfano Destrometorfano Source Destrometorfano Destrometo	póxido de carbamazepina			16	↓	0,46	0,46	0,48
Extrametorfano 30 mg 600/100 mg b.i.d. 12	laritromicina	500 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	17	Ť	1,26	1,57	2,74
Destrorfano Destrorfano Destrorfano Destrorfano Destrorfano Digoxina 0.4 mg 600/100 mg b.i.d. 8 ↑ 1.15 0.89-1.48) 0.81-2.27) 11 ↓ 0.06 0.81-2.77 0.89-1.48) 0.81-2.71 0.65-0.89) 0.65-0.89) 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.638-0.37) 0.65-0.89 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.627-0.59 0.638-0.57 0.677-0.94) 0.666 0.58 0.59 0.59 0.59 0.59 0.59 0.59 0.59 0.59 0.59 0.59 0.77-0.59 0	Dextrometorfano	30 mg	600/100 mg b.i.d.	12	1	2,27	2,70	(2,30-3,26)
	Dextrorfano				1	0,87	0.96	
tinilestradiol (EE) Ortho-Novum 1/35 (35 mcg EV/1 mg NE) 600/100 mg b.i.d. 11	ligoxina	0.4 mg	600/100 mg b.i.d.	8	-		1.36	
11	inilestradiol (EE)	Ortho-Novum 1/35 (35 mcg	600/100 mg b.i.d.	11	1	0.68	0,56	0,38
200 mg b.i.d. 400/100 mg b.i.d. 15 7 2,11 2,312 2,65-3,681 6,44-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,64-14,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,65 6,55 6,	Joretindrona (NE)	ce/i ing NE)		11	1	0.90	0,86	0.70
1	Cetoconazol	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	15	1	2.11		9.68
Description A 0 mg dose única 600/100 mg b.i.d. 12	R-metadona	55-150 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	16	1	0,76	0,84	0.85
1)meprazol	40 mg dose única	600/100 mg b.i.d.	12	1	0,66	0,58	- (0,77-0,04)
20 mg q.d. 400/100 mg b.i.d. 16	-hidroxi omeprazol				1	0,93	0,84	
A my dose única 40 mg dose única 600/100 mg b.i.d. 14 ↑ 1.83 1.81 0.95 2.82 (1.23-2.65) 1.64 (1.95 2.82) (1.23-2.65) 1.64 (1.46-1.81) 11 ↑ 0.72 0.93 (0.86-1.09) (1.46-1.81) 1.65 (0.86-1.09) (1.46-1.81) 1.64 (1.46-1.81) 1.65 (1.4	aroxetina	20 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	16	1	0,64	0,61	0,63 (0.55-0.73)
150 mg q a.d.	'ravastatina	40 mg dose única	600/100 mg b.i.d.	14	1	1,63	1,81	- (alon al. 0)
5-O-desacetil-rifabutina 300 mg q.d. quando administrado isoladamente etrafina 50 mg q.d. 400/100 mg b.i.d. 13 ↓ 4,77 (4,04-5,63) (8,09-11,9) (22,2-33,2) etriralina 50 mg q.d. 400/100 mg b.i.d. 13 ↓ 0,56 (0,49-0,63) (0,46-0,58) (0,46-0,57) (0,46-0,57) (0,46-0,57) (0,46-0,57) (0,46-0,57) (0,56-0,70) (0,66-1,09)	Rifabutina	150 mg q.o.d. ¶ quando administrado com darunavir comprimidos/ritonavir	600/100 mg b.i.d. #	11	1	0.72	0,93	1,64 (1,48-1,81)
Sertralina 50 mg q.d. 400/100 mg b.i.d. 13 ↓ 0.56 0.51 0.51 Silidenafii 100 mg (dose única) administrado isoladamente 25 mg (dose única) uguado 400/100 mg b.i.d. 16 ↑ 0.52 0.97 0.68-1.09) (0.86-1.09) 0.08-1.09) 0.08-1.09) 0.08-1.09 0.08-1.09) 0.08-1.09 <td< td=""><td>25-<i>O</i>-desacetil-rifabutina</td><td></td><td></td><td>11</td><td>Ť</td><td>4,77 (4,04-5,63)</td><td>9,81 (8,09-11,9)</td><td>27,1 (22,2-33,2)</td></td<>	25- <i>O</i> -desacetil-rifabutina			11	Ť	4,77 (4,04-5,63)	9,81 (8,09-11,9)	27,1 (22,2-33,2)
100 mg (dose única)	Sertralina		400/100 mg b.i.d.	13	1	0,56	0,51	0.51
auministrato com	Sildenafil	administrado isoladamente 25 mg (dose única) quando administrado com	400/100 mg b.i.d.	16	î	0,62	0,97	
darunavis/ritonavir	S-varfarina	darunavir/ritonavir	600/100 mg b.i.d.	12	1	0,92	0,79	-
-OH-S-varfarina (0,86-0,97) (0,73-0,85) 12 † 1,42 (1,23 - (1,24-1,63) (0,97-1,57)	'-OH-S-varfarina				1	(0,86-0,97) 1,42	(0,73-0,85) 1,23	_

N = número de participantes com dados; -= nenhuma informação disponível *q.d. = uma vez por dia † b.i.d. = duas vezes por dia ‡ Os parâmetros farmacocinét icinéticos após administração de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg b.i.d. emelhantes quando a buprenorfina/naloxona foram administradas com ou sem darunavir comprimidos/ritonavir

 a razão é para a buprenorfina; a C_{máx} e a AUC₂₄ para a naloxona
 q.o.d. = em dias alternados Em comparação com rifabutina 300 mg q.d. N = 11 para o grupo de teste

N = 14 para a $\overline{C}_{máx}$ Indicado como C_t ou C_{24} na informação relativa à prescrição de dolutegravir (nos EUA)

Foi realizado um estudo de cocktail em 12 voluntários saudáveis para avaliar o efeito da farmacocinética em estado estacionário do darunavir/ritonavir sobre a actividade da CYP206 (utilizando dextrometorf como substrato-sonda), da CYP2C9 (utilizando varfarina como substrato-sonda) e da CYP2C19 (utilizando omeprazol como substrato-sonda). Os resultados farmacocinéticos são mostrados na tabela 13. Como substrato-comes, un our acus quantaments and the company of t Right absolute and celulus: os isolidos do VIII-1 com uma susceptibilidade diminuida ao darunavir forem seleccionados em cultura de células e obtidos em doentes tratados com darunavir/ritonavir. O virus resistente so dumaniar derivado em cultura de células do VIII-1 com uma susceptibilidade ao darunavir diminuida 21 a 85 vezes e desenvolveu 2 a 4 das seguintes substituições de aminosidos S37D, R41E/T, aos PI levaram ao sapracimento global de 22 mutações no gene da protease, que codificaram substituições de aminosidos L10 (VIII. 113V, ITSV, G15E, L23P, L35F, S37T, M46I, H7V, ISOV, E5R, ATV, VIII. VII Substituções de processe e apresentariam cumuniques us ou d'a cert vizza la susceptionate au valor de companya de companya de processe e apresentariam cumuniques us ou de companya de com aminisacione della minisacione della considera del processo del proces veze), sendo as substituições mais freguentes no tratamento L100 ur, FM6fo uL, FM7 ou A, IS4V e L76V. Dos 31 participantes com falha virológica com bipinaviriritonavir, 14 tiveram redução da susceptibilidade (superior a 10 vezes) ao lóginavir no nicio do estudo: nicio de susceptibilidade e da suceptibilidade e da susceptibilidade e da susceptibilidade e da veze e de acuanivir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg una vez por dia desenvolveu as substituições v32l, M46l, L76V e 184V associadas a uma diminuição de susceptibilidade e da veze e da calumarir o estodado e la participante no grupo de darumarir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg una veze por dia desenvolveu as substituições v32l, M46l, L76V e 184V associadas a uma diminuição de susceptibilidade e da veze e da susceptibilidade e da veze e Residencia cruzada
Foi observada residencia cruzada
Foi observada residencia cruzada
Foi observada residencia cruzada entre PI. Em cultura de células, o darunavir teve uma diminuição da susceptibilidade inferior a 10 vezes em cultura de células comparado com 90% dos 3309 isolados clínicos resistentes ao amprenavir, atazanavir, indinavir, i

No estudo TMC114-C214, as 7 falhas virológicas no tratamento com darunavir comprimidos/ritonavir com susceptibilidade reduzida ao darunavir no momento da falha foram também resistentes aos Pl aprovados (fois) amprenavir, alazanavir, lopinavir, indinavir e nellinavir nessa mesma altura. Seis destes 7 foram resistentes ao saquinavir e 5 foram resistentes ao tipranavir. Qualtro destas falhas virológicas jú eram resistentes aos Pl no inicio de estudo. A resistência cruzada entre o darunavir e os inibidores nucleosideos/nucleotideos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosideos da transcriptase reversa, inibidores da integrase é improvável uma vez que os alvos virais são diferentes. A millies genotipics éou fenotipics de virius no inicio de estudo poderá ajudar a determinar a susceptibilidade ao darumavir antes de nicio da terapelutica com darumavir como discussiva de desenvolves de desenvolves de la como de l uzuo el multaruz, lo la ad. - seniania (in e 391). Foram observadas respostas virológicas diminuidas em participantes com 5 ou mais substituições associadas a resistência primária a inibidores da protease definida pela IAS no início do estudo (D30N, V32), 133F, M46IU, 147AV, C4AV, ISUV, ISUM, 176V, V82AF/LST, 184V, N88S, L90M) (ver tabela 14). Tabela 14: Resposta à terapéutica com darunavir comprimidos/tilonavir 500 mg/100 mg duas vezes por dia por nómero de substituições primárias associadas a resistência aos PI definidas pela IAS no inicio do estudo: análise "as-treated" (conforme o tratamento real dos doentes) dos estudos TMC114-C213, TMC114-C212 e TMC114-C215

N.º de substituições primárias para PI definidas	Global	ENF de novo	ENF reutilizada/sem ENF		
Todos	Todos 44% (192/439) 54% (61/112) 40% (131/327)		40% (131/327)		
0 - 4	0 - 4 50% (162/322)		48% (113/237)		
5	5 22% (16/74)		13% (7/55)		
≥6	9% (3/32)	17% (1/6)	8% (2/26)		
substituições primárias para P definidas (2008): 930N, V321, 135 K. Mědíl., 147AV, C48V, 150V, 154L.NL, 176V, V32AV-17L/ST, 184V, M88S, L90M A presença no início do estudo de duas ou mais das substituições V111, V321, 135 H, 147V, 150V, 154L ou M, 774P, L76V, 184V ou L89V foi associada a uma diminuição da resposta virológica ao darunavi comprimidos/ritonavir. Em participamentes não medicados com entuviritida de novo, a proporção que obteve carga viral com nivels plasmáticos de ARN do VII+1 inferiores a 50 cópias/mil na 96.º semana foi 59% 93% e 12% quando o genditipo on início do estudo tinha 0 a 1, 2 e liqual ou superior a 3 destas substituições, respectivamente. oi demonstrado que o fentidipo do fammariar in nicio do estudo desvio na susceptibilidade en leagão à referência y em factor preditivo do resultado virológico. As taxas de resposta avalladas por fenditipo di larunavir no línicio do estudo são mostradas na tabela 15. Estes grupos de fendiços no início do estudo baseiam-se em populações de doentes seleccionadas dos estudos TMC114-C213. TMC114-C202 e TMC114 2220 e não as destimam a representar pontos de corte da susceptibilidad el prid-tratamento ao darunavir.					
	opias/ml na 96.º semana) ao darunavir compri orme o tratamento real dos doentes) dos estud		or dia por fenótipo para o darunavir no início do estudo e uso de 215		
	Proporçã	ão de participantes com < 50 cópias/ml na 96. N=417	semana		
Fenótipo para o DRV no início do estudo	Todos	ENF de novo	Reutilização de ENF/sem ENF		

148/270 (55%) 16/53 (30%) 11/94 (12%) 44/65 (68%) 7/17 (41%) 104/205 (51%) 9/36 (25%) Collemente et inutagientes et inutagientes et principentes et inutagientes et principentes et inutagientes et principentes de consequencies de

O darunavir não foi mutagénico nem genotóxi in vivo em ratinhos. 13.2. Toxicologia ¿onu armacologia anima!

Em ratos jorens, doses únicas de darunavir (20 mg/kg a 160 mg/kg dos 5 aos 11 dias de idade) ou doses múltiplas de darunavir (40 mg/kg a 100 mg/kg aos 12 dias de idade) foi responsável pela mortalidade. As mortalidades foram associadas a convuisões em alguns dos animais. Nesta taixa etária, as exposições no plasma, ligado e créebro foram dependentes da dose e da idade e foram consideravelmente superiores as observadas em ratos adultos. Estes insulhados foram arbitudos à o hitograma das estimais hepidades. SO PF430 emovidas no metabolidado do duriavair e a insulhador a hitograma das estimais hepidades. SO PF430 emovidas no metabolidado do duriavair e a insulhador a hitograma das estimais hepidades. Na hitograma das estimais hepidades. Na esposições e o pertil de toxicidade em animais mais velhos (22.º dia ou 26.º dia) foram semelhantes aos observados em atros adultos. Devido a incertezas relativas à velocidade de desenvolvimento da abrareira hematica—canta incerta estimais mais velhos cantas hepáticas, não administrat de duravair comprimidos/ritomar de destes podiáricos com menos de 3 anos de idade.

4 ESTUDOS CLÍNICOS 4.1 Descrição de estudos clínicos em adultos

Estudo TMC114-C211 e um ensaio de fase 3 em regime aberto, aleatorizado e controlado, de comparação de darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia versus lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mp por dia (administrado como um regime possópico de duss vezes por dia ou uma vez por dia (per possopico de dus vezes por dia ou uma vez por dia (per possopico de dus vezes por dia ou uma vez por dia (TD) e entricitabina 200 mg/100 mg por dia (administrado como um regime possópico de duss vezes por dia ou uma vez por dia (TD) e entricitabina 200 Tabela 16: Características demográficas e no início do estudo em participantes no estudo TMC114-C211

	Estudo aleatorizado TMC114-C211		
	darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia + TDF/FTC N = 343	lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg por dia + TDF/FTC N = 346	
Características demográficas			
Idade mediana (anos) (intervalo, anos)	34 (18-70)	33 (19-68)	
Sexo			
Masculino	70%	70%	
Feminino	30%	30%	
Raça			
Caucasiana	40%	54%	
Negra	23%	21%	
Hispânica	23%	22%	
Asiática	13%	11%	
Características no início do estudo			
Valor plasmático de ARN do VIH-1 médio no início do estudo (log ₁₀ cópias/ml)	4.86	4.84	
Contagem de células CD4+ mediana no início do estudo (células/mm³) (intervalo, células/mm³)	228 (4-750)	218 (2-714)	
Percentagem de doentes com carga viral no início do estudo ≥ 100 000 cópias/ml	34%	35%	
Percentagem de doentes com contagem de células CD4+ no início do estudo < 200 células/mm ³	41%	43%	
Os resultado na 192.ª semana para participantes medicados com	darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez	por dia no estudo TMC114-C211 são mostrados na tabela 17.	
Tabata 47: Bassiliada statistas da testamanta atastastas da de			

navir 800 mg/200 mg por dia + TDF/FTC N = 346 enhum dado virológico na janela da 192.ª semana <u>Razões</u> Estudo interrompido por outras razões ados em falta durante a ianela‡ mas no estudo = número total de participantes com dados IC de 95%: 1,9; 16,1

Inclui doentes que interromperam o tratamento antes da 192.º semana por falta ou perda de eficácia, doentes que têm mais de ≥ 50 cópias na janela das 192 semanas e doentes que têmen uma alteração no seu regime de base que não foi permitida pelo protocolo.

Janela da 186.º 3 195.º semana
Inclui doentes que interromperam o tratamento devido a acontecimento adverse ou morte em qualquer altura desde o 1.º dia até à janela temporal caso tenha tido como resultado austica de dados virióliquicos no tratamento durante a janela específicada Duttas inclient: relitada do constinimento, perda de sepimento, etc., se a carga viral no momento da interrupção for < 50 cópias/ml

No estudo TMC114-C211, na 192.º semana de tratamento, o aumento mediano desde o início do estudo nas contagens de células de CD4+ foi de 258 células/mm³ no grupo de darunavir comprimidos/ritonavir

800 mg/100 mg uma vez por dia de 265 delulas/mm² o grupo de lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg uma vez por dia de 265 delulas/mm² no grupo de lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg uma vez por dia de 265 delulas/mm² no grupo de lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg uma vez por dia de 265 delulas/mm² no grupo de lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg uma vez por dia de 265 delulas/mm² no grupo de lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg por dia. Dos participantes medicados con diarunavir comprimidos/ritonavir com resposta virológica confirmada < 50 cópias/m la 48.º semana, 81% permaneceram indetectáveis na 192.º semana versus 68% com lopinavir/ritonavir. Na análise na 192.º semana, a superioridade estatística do regime de darunavir comprimidos/ritonavir durante regime de lopinavir/ritonavir foi demonstrado para mabas as populações ITT e OP. 4.3 Participantes adultos já medicados com o tratamento

Estudo TMC114-C229

O studo TMC114-C229 dum essaio em regime aberto, aleatorizado, de comparação de darumeir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia com darumeir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg obse vezes por dia em dentes com infecção godo VIII-1 já medicados com o tratamento e com teste de natório de gendigios associados a resistência and demonstrando substituições associados a resistência and admanavir (ou sego, VIII-1/1281, LSR-1/147, VIII-1/181, LIAM, TZP4, LZP4, LSR-1/184, LSR-1/ pantes com inteçção pelo VIH-1 que foram elegíveis para este ensaio estavam num regime de terapêutica anti-retroviral de alta eficácia (HAART) há pelo menos 12 semanas. A resposta virológica foi omo carga viral plasmática de ARN do VIH-1 confirmada inferior a 50 cópias/ml. As análises incluíram 590 participantes que completaram 48 semanas de tratamento ou interromperam o tratamento Na tabela 18, é mostrada a comparação das características demográficas e no início do estudo entre participantes no grupo de darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia e no grupo de darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia e no grupo de darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia e no grupo de

	Estudo aleatorizado TMC114-C229				
	darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia + OBR N = 294	darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia + OBR N = 296			
Características demográficas					
Idade mediana (anos) (intervalo, anos)	40 (18-70)	40 (18-77)			
Sexo					
Masculino	61%	67%			
Feminino	39%	33%			
Raça					
Caucasiana	35%	37%			
Negra	28%	24%			
Hispânica	16%	20%			
Asiática	16%	14%			
Características no início do estudo					
Valor plasmático de ARN do VIH- 1 médio no início do estudo (log ₁₀ cópias/ml)	4.19	4.13			
Contagem de células CD4+	219	236			
nediana no início do estudo (células/mm³) intervalo, células/mm³)	(24-1306)	(44-864)			
Percentagem de doentes com carga viral no início do estudo ≥ 100 000 cópias/ml	13%	11%			
Percentagem de doentes com contagem de células CD4+ no início do estudo < 200 células/mm ³	43%	39%			
Número de vezes da alteração mediana de darunavir (intervalo)*	0.50 (0.1-1.8)	0.50 (0.1-1.9)			
Número mediano de mutações associadas a resistência [†] :					
mutações para PI	3	4			
mutações para NNRTI	2	1			
mutações para NRTI	1	1			
Percentagem de participantes susceptíveis a todos os PI disponíveis no início do estudo	88%	86%			
Percentagem de participantes com número de mutações primárias para inibidores da protease no início do estudo† :					
0	84%	84%			
1	8%	9%			
2	5%	4%			
≥3	3%	2%			
Número mediano de ARV anteriormente utilizados [‡] :					
NRTI	3	3			
NNRTI	1	1			
	1	1			

_	Os resultados na 48.º semana para participantes medicados com darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia no estudo TMC114-C229 são mostrados na tabela 19.				
		Tabela 19: Resultado virológico do tratamento aleatorizado do es	tudo TMC114-C229 na 48.ª semana		
			Estudo aleatoriza	do TMC114-C229	
			darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia + OBR N = 294	darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg, duas vezes por dia + OBR N = 296	
		Éxito virológico ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml	69%	69%	

0%

< 1%

N = número total de participantes com dados * Inclui doentes que interromperam antes da 48.* semana por falta ou perda de elicácia, doentes com um valor ≥ 50 cópias na janela da 48.* semana, doentes que tiveram alteração no seu regime de base que não foi permitida no protocolo (desde que a alteração tenha ocorrido antes do inicio mais precoce de um AA que levou à interrupção permanente da medicação do estudo) e doentes que tenha interrompido por outras razdêes que não Almonter é talta ou perda de eficiacia (desde que a sua litima carga viral objunivel tenha sido de detectavle (ARM do VIM ≥ 50 cópias/mi). Doentes que interromperam o estudo devido a acontecimento adverso ou morte em qualquer altura do 1.º dia até à janela temporal caso isso tenha tido como resultado nenhum dado virológico sobre o tratamento durante a janela temporal especificada. § Outras incluem: retirada do consentimento, perda de seguimento, etc., se a carga viral no momento da interrupção for < 50 cópias/ml.

O aumento médio das contagens de células CD4+ desde o início do estudo foi semelhante em ambos os grupos de tratamento (108 células/mm³ e 112 células/mm³ no grupo de darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg duas vezes por día, respectivamente). sou migr to migrative per out are in grupo us de initiographic per section INICIT4-C214 with ensaid of fass 4 m regime aberto, alstorized e controllado, de comparação entre darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia versus lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia emparticipantes adultos com infecção pelo VIII-1 já medicados com tratamento anti-retroviral, naive para tratamento com lopinavir/ritonavir. Ambos os grupos utilizaram um regime de base optimizado constituido por 2 ou mais anti-retrovirals (RRTI com ou sem NNRTI).

Os participantes com infecção pelo VIII-1 que foram elegiveis para este esterados inhama ARNO oVIII-1 superior a 1000 cópias/ml e estavam num regime de terapêutica anti-retroviral altamente activa (HAART) há pelo menos 12 semanas. A resposta virológica foi definida como carga viral plasmática de ARNI do VIII-1 confirmada interior a 400 cópias/ml. As análises incluriam 595 participantes no estudo TNC114-C214 que completaram 98 semanas de tratamento ou interroprependo no tratamente mais cedó. Os dados demográficos e as características no início do estudo foram equilibrados entre o grupo de darunavir comprimidos/ritonavir e o grupo de lopinavir/ritonavir (ver tabela 20). Na tabela 20 é mostrada a comparação das características demográficas e no inicio do estudo entre participantes no grupo de darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg duas vezes por dia e no grupo de darunavir comprimidos/ritonavir 900 mg/100 mg duas vezes por dia e no grupo de darunavir comprimidos/ritonavir 900 mg/100 mg duas vezes por dia no estudo TMC114-C214.

darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia + 08R N = 298	Topinavi/ritonavir Topinavi/ritonavir Topinavi/ritonavir Topinavi/ritonavir Topinavi/ritonavir Topinavi/ritonavir Topinavi/ritonavir Topinavir T
(18-68) 77% 23% 54% 18% 15% 9% 4,33 235	(22-76) 81% 19% 57% 17% 15% 9%
(18-68) 77% 23% 54% 18% 15% 9% 4,33 235	(22-76) 81% 19% 57% 17% 15% 9%
23% 54% 18% 15% 9% 4,33 235	19% 57% 17% 15% 9%
23% 54% 18% 15% 9% 4,33 235	19% 57% 17% 15% 9%
54% 18% 15% 9% 4,33 235	57% 17% 15% 9%
18% 15% 9% 4,33 235	17% 15% 9%
18% 15% 9% 4,33 235	17% 15% 9%
15% 9% 4,33 235	15% 9%
9% 4,33 235	9%
4,33 235	
235	4,28
235	4,28
(3-831)	230 (2-1096)
19%	17%
40%	40%
0,60 (0,10-37,40)	0,60 (0,1-43,8)
0,70 (0,40-74,40)	0,80 (0,30-74,50)
4 1 2	4 1 2
78% 8% 13%	80% 9% 11%
4	4
1	1
2%	3%
	40% 0.60 (0.10-3740) 0.70 (0.40-74.40) 4 1 2 78% 8% 13%

Baseado no fenótipo (Antivirogram[®])

Tabela 20: Características demográficas e no início do estudo em participantes no estudo TMC114-C214

	darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia + OBR N = 298	lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, duas vezes por dia + OBR N = 297			
xito virológico = ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml	58%	52%			
alha virológica*	26%	33%			
enhum dado virológico na janela da 96.ª semana†					
Razões					
Estudo interrompido devido a acontecimento adverso ou morte [‡]	7%	8%			
Estudo interrompido por outras razões §	8%	7%			
Dados em falta durante a janela [†] mas no estudo	1%	< 1%			

§ Outras incluem: retirada do consentimento, perda de seguimento, etc., se a carga viral no momento da interrupção for < 50 cópias/ml. io estudo TMC114-C214, na 96.º semana de tratamento, o aumento mediano nas contagens de células de CD4+ desde o início do estudo foi de 81 células/mm³ no grupo de darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 ng duas vezes por dia e de 93 células/mm³ no grupo de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia. Os estudos TMC114-C213 e TMC114-C202 são ensaios de fase 2b, aleatorizados e controlados, realizados em participantes adultos com um elevado nivel de resistência a PI constituidos por 2 partes: uma parte de procura de dose, com ocultação parcial, e uma segunda parte de longa duração na qual todos os participantes seleccionados aleatoriamente para darunavir comprimidos/ritonavir receberam a dose recomendada de 600 mg/100 mg duas vezes por dia. Estudos TMC114-C213 e TMC114-C202 Os participantes com infecção pelo VIH-1 que foram elegíveis para estes ensaios tinham níveis plasmáticos de ARN do VIH-1 superiores a 1000 cópias/ml, tinham sido medicados com tratamento anterior com PI, NNRTI e NRTI, tinham pelo menos uma mutação primária para PI (D30N, M46I/L, G48V, ISOL/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M) no rastreio e estavam num regime estável com PI na altura do rastreio há pelo menos 8 semanas. NNTH inhan pelo merios uma mutação primária para PI (208), Meloti, C48V, ISOLV, V82AF/ST, 184V, L50M) no nastrios e estaman num regime estive com Pin a altura do contrato ha pola menso à sen A selecção aleidrár la bi estradificade pola número de mutações para PI, cargu vida no rastreio e a utilização de entiveridas.

A lasa de resposts virológica do asidada en participantes medicados com dramavair comprimiento-drinoavir instrumento com OBR versus um grupo de controlo medicado com um regime de PI eleccionados.

NRTI com ou sem entivirida. Os PI seleccionados regrupo de controlo incluíram loginavir em 95%, (to) samprenavir em 35% acquinavir em 35% e atzanavir em 17% s95% dos participantes les medicados com um regime de PI ochenciados com ritoriavir dos qualas 25% dos participantes les controlo incluíram loginavir em 95%, (to) samprenavir em 35%, acquinavir em 35% e atzanavir em 17% s95% dos participantes les marcinamentos controlo incluíram loginavir em 35% acquinavir em 35% e atuanavir em 17% s95% dos participantes les aram entivor tendo 35% da utilização sido em participantes usanavir dos qualas 25% acquinavir em 35% e atuanavir em 17% s95% dos participantes les aram entivor tendo 35% da utilização sido em participantes usanavir dos qualas 25% acquinavir em 35% e atuanavir em 17% s95% dos participantes les aram entivor tendo 35% da utilização sido em participantes usanavir dos qualas 25% en companyação com o de estudo.

Inclui doentes que interromperam o estudo devido a acontecimento adverso ou morte em qualquer altura do 1.º día até à janela temporal caso isso tenha tido como resultado nenhum dado virológico sobre o tratamento durante a janela especificada.

us essuou.

Ra análise agrupada dos ensaios TMC114-C213 e TMC114-C202, as características dos dados demográficos e as características no inicio do estudo foram equilibrados entre o grupo de darunavir comprimidos/ritonavir e o grupo de PI de comparação (yer tabela 22). Na tabela 22 é mostrada a comparação das características demográficas e no inicio do estudo entre participantes no grupo de darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/l 00 mg/dus exvese por die a no grupo de PI de comparação na análise agrupada dos estudos TMC14-C213 e TMC14-C212.

Tabela 22: Características demográficas e no inicio do estudo em participantes no estudo TMC114-C213 e TMC114-C202 (análise agrupada) darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia + OBR N = 131 Idade mediana (anos) (intervalo, anos) 44 (25-65) Feminino Características no início do estudo Contagem de células CD4+ mediana no início do estudo células/mm³) (intervalo, células/mm³) Percentagem de doentes com carga viral no início do estudo > 100 000 cópias Percentagem de doentes com contagem de células CD4+ no início do estudo < 200 células/mm³ Número de vezes da alteração mediana de darunavir mutações para PI mutações para NNRTI mutações para NRTI Percentagem de participantes com uso anterior de enfuvirtida Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resista mutations in HIV-1: Fall 2006. Top HIV Med 2006; 14(3): 125 to 130

* PI disponíveis no mercado na altura da inclusão no estudo		
Os resultados na 96.ª semana para participantes medicados com a dose re agrupados são mostrados na tabela 23.	ecomendada de darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas	vezes por dia a partir dos estudos TMC114-C213 e TMC114-C202
Tabela 23: Resultados do tratamento aleatorizado até à 96.ª semana		
	Estudos aleatorizados TMC114-C213 e TMC114-C202	
	darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia + OBR N = 131	PI de comparação + OBR N = 124
Participantes com resposta virológica confirmada pelo menos 1 log ₁₀ de ARN do VIH-1 abaixo do início do estudo até à 96.* semana (< 50 cópias/ml na 96.* semana)	57% (39%)	10% (9%)
Falhas virológicas	29%	80%
Falta de resposta inicial*	8%	53%
Participante com ressurgimento viral [†]	17%	19%
Nunca suprimida [‡]	4%	8%
Morte ou interrupção devido a acontecimentos adversos	9%	3%
Interrupção por outras razões	5%	7%
	-10 -	arga viral na 96.ª semana

Nos estudos TMC114-C213 e TMC114-C202 agrupados atá à 48.º semana de tratamento, a proporção de participantes com ARN do VIH-1 interior a 400 cópias/m1 no grupo medicado com darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia em comparação com o grupo de PI de comparação loi de 55% e 14,5%, respectivamente. Além disso, as alterações médias no nivel plasmático de ARN do VIH-1 desde o inició do estudo foram de 1-69 (ogo, pópias/m1 na progrupo média doctor darunavir comprimidos/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia e -0.37 (ogo, pópias/m1 para or grupo de PI de comparação. O aumento médio das contapeps de celulas C04+ desde o inició do estudo foi matior no grupo de PI de comparação. O aumento médio das contapeps de celulas C04+ desde o inició do estudo foi matior no grupo de PI de comparação. O de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/mm²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/m²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/m²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/m²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/m²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/m²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/m²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/m²) do que no grupo de PI de comparação (10-60 celulas/m²) do que no grupo de PI d

Estudo IMU114-0212
Os participantes pedidiricos já medicados com o tratamento, com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos e pesando pelo menos 20 kg foram estratificados de acordo com o peso (igual ou superior a 20 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 e 30 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 64 kg, igual ou superior a 30 kg a menos 92 kg, igual ou superior a 30 kg na segurança.

A mediana de idades dos 80 participantes pediátricos seleccionados aleatoriamente foi de 14 anos (intervalo de 6 aos 18 anos), dos quais 71% eram do sexo masculino, 54% de raça caucasiana, 30% de raça negra, 9% hispánicos e 8% de outras raças. Os niveis plasmáticos médios de ARM do VIH-1 no inicio do estudo foram de 4.64 fong. Coplas/mil e a mediana da contagem de células CO4+ on inicio do estudo foi de 300 delular/mil 20 fois Celular/mil 20 fois Estudo TMC114-C228 sont Interestable de la composition del la composition de la composition del la composition de la comp

A mediana de idulades dos 21 participantes foi de 4,4 anos (intervalo dos 3 aos 6 anos), dos quais 48% eram do sexo masculino, 57% de raça negra, 29% de raça caucasiana e 14% de outras raças. Os niveis plasmáticos medios do VIH-1 on inicido de studio foram de 4,34 log., dopias/ml e a mediana da contagem de cellulas CD4+ on inicido io estudio foi de 27% to "cellulas" (intervalo: 296 a 24/29 x fu" cellulas") e a precentagem mediana de cellulas CD4+ on inicido de studio foi de 27% intervalo: 15,6% s 31/5%. [Globalmenta, 24% dos participantes intervalos news favor for the cellulas CD4+ on inicido de studio foi de 27% intervalos (15,6% s 31/5%). [Globalmenta, 24% dos participantes intervalos news favor for the cellulas CD4+ on inicido de studio foi de 27% intervalos (15,6% s 31/5%). [Globalmenta, 24% dos participantes intervalos news favor for the cellulas (15,6% s 31/5%). [Globalmenta (24% dos participantes)] e a cellulas (15,6% s 31/5%). [Globalmenta (15,6% s 31/5%). [Globalmenta (15,6% s 31/5%). [Globalmenta (15,6% s 31/5%). [Globalmenta (15,6% s 31/5%)]. [Globalmenta (15,6 ticipantes (95%) concluíram o período de 48 semanas. Um participante interrompeu prematuramente o tratamento devido a vómitos que foram considerado A proporção de participantes com ARN do VIH-1 inferior a 50 cópias/ml na 48.º semana foi de 71%. O aumento médio na percentagem de células CD4+ desde o inicio do estudo foi de 4%. A alteração média na contagem de células CD4+ desde o inicio do estudo foi de 187 x 10º células/l. Ds participantes pediátricos naïve para o tratamento, com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos e pesando pelo menos 40 kg receberam a dose de darunavir comprimidos/ritonavir 800 mg/100 mg (dose recomendada para adultos) juntamente com teraceutica de base composta por dois farmacos anti-retrovirais não inibidores da protease. (dose recomendada para adultos) juntamente com terapelutica de base composta por dois fármacos anti-retrovirais não inhibóres da protease.

So 12 participantes pediárticos selecicionados aleatoripamente triham uma idade medinan de 144 a nos (intervalo de 12.6 a 17.3 anos), 33.9% eram homens, 58.3% eram de raça caucasiana e 41,7% de raça negra. Os níveis plasmáticos médios de ARN do VIH-1 no início do estudo foram de 4.72 log/10 cópias/ml e a mediana da contagem de células CP4+ no início do estudo foi de 282 células/mm3 204 a 515 células/mm3. Quá colosalmente, 41,7% dos participantes pediáricos teveram neives plasmáticos de ARN do VIH-1 ≥100 000 cópias/ml no início do estudo.

Todos os participantes completaram o período de tratamento de 48 semanas.

A proporção de participantes com neivele de ATN do VIH-1 inferiores a 50 cópias/ml e inferiores a 400 cópias/ml foi de 83,3% e 91,7%, respectivamente. O aumento médio na contagem de células CD4+ desde o início do estudo foi de 221 x 10⁶ cólulas/l.

16 APRESENTAÇÃO/ARMAZENAMENTO E MANUSEAMENTO te: ar riscatiniquivinimacetAmithi U e transivisEAMENTO
Darinavir comprimidos 400m galo comprimidos de cor laranja e forma oval, biconvexa, com bordos biselados, revestidos por película e com um "H" gravado num dos lados e "189" gravado no outro lado. São fornecidos da seguinte forma:
Frascos de 60 (MIC 6855-4367-40)
Darinavir comprimidos 600 mg são comprimidos de cor laranja e forma oval e biconvexa, revestidos por película e com um "J" gravado num dos lados e "7" gravado no outro lado. São fornecidos da seguinte forma: Armazenamento: Não armazenar acima de 30 °C, Manter o recipiente bem fechado e protegido da luz e da humidade. 17 INFORMAÇÃO PARA ACONSELHAMENTO DO DOENTE

rótulo do frasco do produto está incluída uma declaração para doentes e profissionais de saúde: ALERTA: salba mais sobre os medicamentos que NÃO deverá tomar com darunavir comprimidos. E disponituzado um fometo informativo para o denter esantivo auturnavir comprimidos para que o donem se possa manter miormado.

Informação sobre a terapétutac com darunavir comprimidos

Darunavir comprimidos não cura a intecção pelo VIH-1, pelo que os dentes poderão continuar a sentir doenças associadas à infecção pelo VIH-1, incluindo infecções oportunistas. Os doentes deverião continuar a ser observados por um médico enquando estiverem a formar darunavir comprimidos.

Os doentes devem ser aconselhados a evitar acções que possam dissembar o VIH-1 a outras pessoas.

Não partilhe aguilhas nem qualquer outro equipamento de injecção.

Não partilhe atrigos pessoais que possam ter sangue ou fluidos corporais, como escovas de dentes e lâminas de barbear.

Não la chara relações secusis de qualquer tipo sem protecção. Pratique sempre sexo seguro, usando um preservativo de látex ou poliuretano para diminuir a probabilidade de contacto sexual com sémen, secreções vaginais ou sangue.

 Não amamente. Não se sabe se o darunavir poderá passar para o bebé através do leite materno e se poderá ser prejudicial para o bebé. De igual modo, as mães com VIH-1 não devem amamentar porque o VIH-1 poderá ser transmitido ao bebé através do leite materno. VIH-1 poderá ser transmitido ao bebé através do leite materno.

Modo de ampres avisados de que deverão tornar darunavir comprimidos e (NORVIR®) às refeições, todos os dias, conforme receitado. Os doentes devem ser informados para engolir os comprimidos inteiros com uma bebála, como áqua ou leite. Darunavir comprimidos tem de ser sempre usado com ritonavir (NORVIR®) em combinação com outros fármacos anti-retrovirais. Os doentes não devem alterar a dose de darunavir comprimidos ou ritonavir (NORVIR®), interromper ritonavir (NORVIR®) em combinação com outros fármacos anti-retrovirais. Os doentes não devem alterar a dose de darunavir comprimidos ou ritonavir (NORVIR®) interromper a terapêutica com darunavir comprimidos sem consultar o seu médico. Deventes medicados com darunavir comprimidos ou vitonavir (NORVIR®) ha mais de 12 horas, o doente deverá ser informado para aguardar e tonar a dose seguinte de darunavir comprimidos ou vitonavir (NORVIR®) ha menos de 12 horas, o doente deverá ser informado para tomar i mediatamente do VORVIR®) no doente deverá ser informado para tomar i mediatamente do VORVIR®) no doente deverá ser informado para domar incentarios deverá de vitonavir (NORVIR®) no doente deverá ser informado para domar incentarios deverá de vitonavir (NORVIR®) no doente deverá ser informado para tomar i mediatamente do VORVIR®) no doente não deverá deverá

our transwir (NDRVIRPs), a doeste hill devert duplicar a does seguinte. Imorme o ouwer us vers a ver Darunavir comprimidos/ritonavir pode interagir com muitos fármacos; por conseguinte, os doentes devem ser aconselhados a informar o seu prestador de cuidados de saúde de qualquer outro medicamento suieito a receita médica. medicamento de venda livre ou produtos à base de plantas. incluindo hipericão. As doentes medicadas com contraceptivos à lasse de estrogénios devem ser informadas de que deverão usar métodos contraceptivos alternativos durante a terapêutica com darunavir comprimidos/ritonavir, uma vez que os nives hormonais poderão diminuir.

ma vez que os nivers normonus pudea o unima...

(dedistribulção de pordura

)s doentes devem ser informados acerca da possibilidade de redistribulção ou acumulação de gordura corporal quando medicados com terapêutica anti-retroviral, incluindo darunavir comprimidos/ritonavir, e que neste momento não se sabe a causa nem os efeitos destas condições a longo prazo.

INFORMAÇÃO PARA O DOENTE

Darmair comprimidos
(da-RU-na-vir)
Leia esta informação para o doente antes de começar a tomar darunavir comprimidos e unidados de saúde sobre o seu problema médico ou o tratamente com o seu prestador de cuidados de saúde sobre o seu problema médico ou o tratamente com o seu prestador de cuidados de saúde sobre o seu problema médico ou o tratamente com o seu prestador de cuidados de saúde sobre o seu problema médico ou o tratamente com o seu prestador de cuidados de saúde sobre o seu problema médico ou o tratamente com o fonte informativo para o denete de NoVERPE «finanvir)
Qualas a informações más importantes que deverei saber sobre darmavir comprimidos?

Darmair comprimidos pode interação com outros medicamentos e causar efector de comprimente de comprimente que deverei sobre darmavir comprimidos?

Darmair comprimidos pode interação com outros medicamentos e causar efector de comprimente comprimidos pode interação com outros medicamentos e causar efector de comprimente comprimidos pode interação com outros medicamentos e causar efector de comprimente comprimidos pode interação com outros medicamentos e causar efector de comprimente de comprimente comprimidos pode interação com outros medicamentos e causar efector de comprimente comprimidos pode entre comprimente com outros medicamentos experimente com outros medicamentos experimente com outros medicamentos experimente com outros medicamentos experimente. Darunavir comprimidos pode interagir com outros medicamentos e causar efeitos secundários graves. É importante que conheça os medicamentos que não deverá tomar com darunavir comp Ver a seccão "Quem não deverá tomar darunavir comprimidos?" ver a sec_icial usemi mode un overera cumar usariuavir comprimituos:

Danusavir comprimidos poderà provocar problemas hapáticos. Algumas pessoas que fomam darunavir comprimidos em combinação com NORVIR® (ritonavir) desenvolveram problemas hepáticos que poderão ser potencialmente fatias. O seu prestador de cuisdados de saúde deverá realizar análises de sangue antes e durante o tratamento combinado com danuavir comprimidos. Caso benha hepatite do su C críncino, o seu prestador de cuidados de saúde deverá venificar as suas análises de sangue mais requestemente, uma vez que tem probabilidade aumentada de desenvolvimento de problemas. Informe o seu prestador de cuidados de saúde se tiver algum dos seguintes sinais ou sintomas de problemas hepáticos:

Fezes claras

naivasas

vimitos

dor ou sensibilidade dolorosa no tado direito, abaixo das costelas

perda de apetite

perda de apetite

perda de apetite

Darrasvir comprimidos pode provocer raccides cutáneas ou erupção culánea prare su potencialmente fatal. Por vezes, estas reacções cutáneas e erupções cutáneas podem formar-se graves e necessitar de totalmento desprendados pode provocer raccides cutáneas deverá confactar innedialmente o eso prestador de cuidados de saúde Contidos, debte de formar o tratamento combinado de darunavir comprimidos e ritonavir e contacte innedialamente o prestador de cuidados de saúde se desenvolver alguma alteração cutánea com os sintornas seguintes:

aftas ou úlceras bucais olhos vermelhos ou infla affas ou úlceras bucais

 olhos vermelhos ou inflamados (conjuntivite)

 ou cutánea cocrere mais frequentemente em pessoas medicados com darunavir comprimidos e raltegravir em conjunto do que com qualquer um dos fármacos em separado, mas foi em geral ligeira. a secção "Quais são os efeitos secundários possíveis de darunavir comprimidos?" para obter mais informações sobre os efeitos secundários. u que e asrunavir comprimides?

Dammeir comprimides é um medicamento anti-VIH sujeito a receita médica utilizado com o ritonavir e outros medicamentos anti-VIH no tratamento de adultos e crianças com indede igual ou superior a 3 anos com infecció pelo virus da munodeficiência humana (VIH-1). Darunavir comprimidos é um tipo de medicamento anti-VIH denominado inibidor da protesse. O VIH é o virus que causa a SIDA (sindrome da imunodeficiência daguirida).

imunodetičinicia adquirida).

Quando usado com utros medicamentos contra o VIH, darunavir comprimidos pode reduzir a quantidade de VIH no sangue (designado por carga viral'). Darunavir comprimidos pode também ajudra r a umentar o número de glóbulos brancos denominados decilus CD4 (linifocitos T) que ajudam no combate a outras infecções, r redução da quantidade do VIH e o aumento da contagem de cébulas C (infecções 1) que ajudam no combate a outras infecções, r redução da quantidade do VIH e o aumento da contagem de cébulas C (infecções oportunistas).

As crianças com menos de 3 anos de idade não devem tomar d'anmavir comprimidos.

Barunavir comprimidos não cura o VIH ena s SIDA, pelo que poderá continuar a apresentar doenças associadas à infecção pelo VIH-1, incluindo infecções oportunistas. Deverá continuar a ser observado por um medico enquanto toma darunavir comprimidos.

EVE acções que possam infectar outras pessoas com o VIH-1.

Não partilhe adjunhas nem qualquer outro equipamento de injecção.

Não partilhe artigas pessoasi que possam ter sangue ou fluidos corporais, como escovas de dentes e lâminas de barbear.

Não lenha relações sexuais de qualquer tipo sem protecção. Prátique sempre seo seguro, usando um preservativo de láter ou poliuretano para diminuir a probabilidade de contacto sexual com sessens.

Fale com o seu prestador de cuidados de saúde em caso de dúvidas sobre como prevenir a transmissão do VIH a outras pessoas. Quem não deverá tomar darunavir comprimidos?

Não tome darunavir comprimidos com nenhum dos seguintes medicamentos:

a litucacina (Divostaria")

medicamentos contendo ergot: di-hidroergotamina (D.H.E. 45®, Embolex®, Migranaf®), ergotamina (Cafergot®, Ergomar®) metilergonovina

suplemento à base de plantas hipericalo (*Hypericum perforatum*)
 medicamentos anti-liperoclesterolémicos: logistatina (*Mexecoc*[®])
 Altopre[®], Advisor[®]) ou sinvastatina (*Cocor*[®]; Sinnoce[®], Vyforin[®])
 rifampicina ((tildatin[®], Riffared[®], Rimactane[®])
 sildentail (*Residuci*[®]) apenas quando outizado para or tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Poderão correr problemas graves se tomas ou aos sus tithos tomarema algum destes mediciamentos com darunavir comprimidos.

Q que deverei dizer ao meu médico antes de tomar darunavir comprimidos?

Darunavir comprimidos poderá não aos er o medicamentos corto para si. Antes de tomar darunavir comprimidos, informe o seu prestat

tiver problemas hepáticos, incluindo intecção pelo virus da hepatite 8 ou C;

for alérgico a sulfonamidas;

tiver açúcar no sanque elevado (diabetes);

tiver açúcar no sanque elevado (diabetes);

ter hemofilia;

estiver grávido ou a planear engravidar. Não se sabe se darunavir comprimidos será prejudicial para o feto.

Basite de aerudier. Est de discribir em conjunto com o seu prestato de nuidos de drivinavir comprimidos.

estiver grávida ou a planear engravidar. Mão se sabe se darunavir comprimidos será prejudicial para o feto.
 Registo de gravidez. Test de decidir em conjunto com o seu prestador de cuidados de saúde se darunavir comprimidos durante a gravidez, fale com o seu prestador de cuidados de saúde sobre o Registo de gravidez com anti-retrovirais. O dejectivo é recorbier informações sobre a sua saúde e a saúde do seu bebé.
 estiver a anamentar ou pleanear amamentar. Pado amamente. Não se sabe se o darunavir poderá passar para o bebé através do leite materno e se poderá ser prejudicial para o bebé. De ligual modo, as máse com VIH-1 ñão devem amamentar porque o VIH-1 poderá ser transmitido ao bebé através do leite materno.
 Informe o seu prestador de cuidados dos os medicamentos que toma, incluíndo medicamentos sigilos a receita médica e de venda livre, vitaminas e suplementos à base de plantas. O uso de darunavir comprimidos com alguns outros medicamentos pode atectar a ceção de ambos e originar efeitos secundários graves. Darunavir comprimidos pode afectar a forma como outros medicamentos actuam e outros medicamentos spoden afectar a a forma como outros medicamentos actuam e outros medicamentos podem atectar a lorma como durtos catua.

Informe o seu prestador de cuidados de saúde sobre todos os medicamentos que toma, incluindo medicamentos sujeitos a receita médica e de venda livre, vitamiaas e suplementos à base de plantas danuavir comprimidos con dujous outros medicamentos poder afectar a forma como como provincia para tratar o VH

contraceptivos à base de estrogénio. Darunavir comprimidos poderá reduzir a eficicia dos contraceptivos à base de setrogénio. Tem de toma remedidas contraceptivos a base de estrogénio. Tem de toma remedidas contraceptivos a viva de a estrogénio. Darunavir comprimidos poderá reduzir a eficicia dos contraceptivos à base de setrogénio. Tem de toma remedidas contraceptivos a base de setrogénio. Tem de toma remedidas contraceptivos a base de setrogénio. Tem de toma remedidas contraceptivos a base de setrogénio. Tem de toma remedidas contraceptivos a base de setrogénio. Tem de toma remedidas contraceptivos a base de setrogénio. Tem de toma remedidas contraceptivos a desenvalva de la contraceptivos a base de setrogénio. Tem de toma remedidas contraceptivos a desenvalva de la contraceptiva de toma como contraceptivos a base de setrogénio. Tem de toma como contraceptivos a base de setrogénio. Tem de toma como contraceptivos a base de setrogénio. Tem de toma como contraceptivos a base de setrogénio. Tem de toma como contraceptivos a tem de toma contraceptivos a desenvalva de la contraceptivo de toma contraceptivos a desenvalva de la contraceptivo de la contraceptivos de la contraceptivos de la contraceptivo de la con

metoprolol (Lopressor", Toprol-XL")
nicardipnia (Cardnee")
nifedipina (Procardia", Adalat CC®, Afeditab CR®)
paroxetina (Paxi®, Peaves")
fenobatrital
fenitoria (Oliantin", Phenytek®)
pravastatina (Pravachoe"),
propafenona (Rythmor®)
quetapina (Seroque®)
quinidina (Rythodestas®)
rifabutina (Mycobutin®)
risperdona (Righerdas®)
rifabutina (Mycobutin®)
risperdona (Righerdas®)
salmeterol (Adarai®, Sereven®)
salmeterol (Adarai®, Sereven®)
saterialina (Zolotf®)
salmeterol (Adarai®, Sereven®)
setratilina (Zolotf®)
tidolot(Rosoof®, Betimol®, Timoptic®, Isatolo®, Combigan®)
tidoriacina (Mellari®)
timolot (Rosoof®, Betimol®, Timoptic®, Isatolo®, Combigan®)
vardarina (Comadin®, Jantoven®)
vardarina (Comadin®, Jantoven®)
vardarina (Comadin®, Jantoven®)
vardarina (Comadin®, Jantoven®)
vardarina (Coliformid®)
inia sitagem completa dos medicamentos que deverá informar
annento seja um dos indicados na lista anterior. Conheça os medicam

esta ña é uma listagem completa dos medicamentos que deverá informar o seu médico que está a tomar. Pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde ou farmacéutico se não estiver certo de que o seu nedicamento seja um dos indicados na lista anterior. Conheça os medicamentos que toma. Tenha uma lista consigo para mostrar ao seu médico ou farmacéutico quando começar a tomar um novo medicamentos das comeze a tomar novos medicamentos enquanto estêver a tomar durnamo comprimidos sem hala primeiro com o seu prestador de cuidados de saúde. Não comece a tomar novos medicamentos enquanto estiver a tomar darunavir comprimidos 2

Como deverto tomar darunavir comprimidos 2

- Tome darunavir comprimidos todos os dias exactamente como prescrito pelo prestador de cuidados de saúde.

- Tem de tomar ritonavir (NORVIR®) à mesma bora que darunavir comprimidos.

- Não altere a dose de darunavir comprimidos nem pare o tratamento sem falar primeiro com o seu prestador de cuidados de saúde.

- Tome darunavir comprimidos e ritonavir (NORVIR®) à releições.

- Tome darunavir comprimidos e ritonavir (NORVIR®) à releições.

- Engula os comprimidos de darunavir interior com uma bebaía, Se tiver dificuldade em engolir darunavir comprimidos está também disponível darunavir suspensão oral. O seu prestador de cuidados de saúde ajudadar a decidir qual das opções, darunavir comprimidos ou suspensão oral, ê adequada para si.

- Resultavir de comprimentos estados de saúde qual darunavir comprimidos estados de saúde qual darunavir comprimido

de sauce quidax a devorti quarta des projects, curriunvir comprimisor ou suspinisar ou al, et auciquada plara si.

Caso o seu filho esteja a tomar darunavir comprimisos prestador de cuidados de saúde que acompanha a criança decidirá a dose certa com base no seu peso. O prestador de cuidados de saúde do seu filho dar-line-à informações sobre a quantidade de darunavir (comprimidos ou suspensão oral) e de ritonavir (NORVIR[®]) (cápsulas, comprimidos ou susidado que o seu filho deverá tomar acumar comprimidos com ritonavir as refedeções. Se o seu filho da obterar fitonavir solução oral, acomes e com o prestador de cuidados do seu filho deverá tomar acumar comprimidos com ritonavir as refedeções. Se o seu filho da obterar fitonavir solução oral, acomes e com o prestador de cuidados do seu filho deverá tomar darvanir comprimidos com ritonavir as refedeções. Se o seu filho da obterar fitonavir solução oral, acomes e com o prestador de cuidados do seu filho deverá tomar acumar comprimidos com ritonavir as refedeções. Se o seu filho da obterar fitonavir solução oral, acomes e com o prestador de cuidados do seu filho deverá tomar acumar comprimidos com ritonavir as refedeções. Se o seu filho da obterar fitonavir solução oral, acomes e com o prestador de cuidados do seu filho deverá tomar acumar comprimidos soluções. Se o seu filho devera tomar acumar comprimidos soluções as filho devera tomar acumar comprimidos soluções. Se o seu filho devera tomar acumar comprimidos soluções que comprendado de cuidados do seu filho devera tomar acumar comprimidos soluções que comprendado de cuidados de comprendados de cuidados do seu filho devera tomar acumar comprimidos soluções que comprendado de cuidados do seu filho devera tomar acumar comprimidos soluções que comprendado de cuidados d Ose minut devera unitura qualitaria comprimidos, telefone imediamente para o sur prestador de cuidados de sautide ou vá de imediato ao serviço de ungência do hospital mais próximo.

O que deverer lazer se não tomar uma dose?

Se não tomar uma dose de darunavir comprimidos ma vez por día:

Se não tomar uma dose de darunavir comprimidos há mais de 12 horas, tome de imediato a dose de darunavir comprimidos em falta. Tome a dose seguinte de darunavir comprimidos seguindo o esquema posológico habitoral uma dose de darunavir comprimidos há mais de 12 horas, aguarde e tome a dose seguinte de darunavir comprimidos seguindo o esquema posológico habitoral.

Pessoa que tomam darunavir comprimidos dara vezes por día:

Se não tomar uma dose de darunavir comprimidos há mais de 6 horas, tome de imediato a dose de darunavir comprimidos. Tome a dose seguinde de darunavir comprimidos seguindo o esquema posológico habitoral.

Se não tomar uma sume se carunavir comprimidos ha menos de 6 horas, tome de imediato a dose de darunavir comprimidos. Tome a dose seguinte de darunavir comprimidos seguindo o esquema posológico habitual.

Se não tomar uma dose de darunavir comprimidos há mais de 6 horas, aguarde e tome a dose seguinte de darunavir comprimidos o esquema posológico habitual.

Cuais são os eleitos secundários possíveis de darunavir comprimidos?

Darunavir comprimidos pode causar eleitos secundários que inchem:

Ver a secção "Quais as informações mais importantes que deverei saber sobre darunavir comprimidos?"

Diabetes a egicar no sanque elevado (hiperglicemia). Algumas pessoas que tomam inibidiores da protesse, incluindo darunavir comprimidos, podem ter açúcar no sanque elevado, desenvolver dabetes ou ter um agravamento da diabete, informe o seu prestandor de cuidados de saúde se notar um aumento na sede ou vonitade de uninar com frequência enquanto toma darunavir comprimidos.

Alterações na gardirar corporal. Estas alterações podem ocorrer em pessoas medicadas com trapétuica ami-vertovral. Estas alterações podema induir um aumento da quantidade de gordura na para destes problems nas saúde não são comencidos.

Poderão ocorrer alterações no seu sistema imunitário (sindrome de reconstituição imunitária) quando começar a tomar medicamentos contra o VIH. O seu sistema imunitário poderá ficar mais dopois de começar o seu medicamento contra o VIH.

Aumendo da hemorragies a puntedicamento contra o VIH.

Assente de James de la Hemortagia en hemofilica. Algumas pessoas com hemofilia têm um aumento de hemorragias com inibidores da protease, incluindo darunavir comprimidos.

Os efeitos secundários mais frequentes de darunavir comprimidos incluem:
darrela
en la diarrela
di arrela
di arrela
en upago cultanea
volmitos
en que de volmitos
en volmitos enupção cutamba
 vomitos
 Informe o seu prestador de cuidados de saúde se tiver algum efeito secundário que o incomode ou que não desapareça.
 Estes não são todos os possíveis efeitos secundários de darunavir comprimidos. Para obter mais informações, pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde
 Telefone para o seu médico para se aconselhar acerca dos efeitos secundários. Poderá comunicar os efeitos secundários à FDA através do número (+1) 1-800-F
 Como deverel amazenar darunavir comprimidos?
 Não armazenar actima de 30 °C, Manter o recipiente bem fechado e protegido da luz e da humidade.

Na armazenar acima de 30 °C, Manter o recipiente bem fechado e protegido da luz e da humidade.

Mantenha darunavir comprimisos longe de calor elevado.

Mantenha darunavir comprimidos e todos os medicamentos fora do alcane das crianças.

Informação geral sobre darunavir comprimidos

Som edicamentos são por vezes receitados para condições não mencionadas nos folhebrs informativos dos deentes. Não use darunavir comprimidos a qual não foi prescrito. Não de darunavir comprimidos ou startas pessoas, mesmo que tenham a mesma doença, pois isso poderá prejudică-las.

Este folhebi informativo apresenta um resumo da informação mais importante sobre o darunavir comprimidos. Se desejar mais informações, fale com o seu prestador de cuidados de saúde ou farmavir comprimidos carrias para profissionals de saúde.

Quals são de ingredientes de darunavir comprimidos?

Activos ingredientes de darunavir comprimidos? Active ingredient darunavr in ingredient inactivos: dicivido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnésio e celulose microcristalina silicificada. A película que reveste os comprimidos contém: Opadry II laranja, amarelo n.º 6 FD&Chaca de aluminio FCF amarelo atanajado, poletienoglicol, álcolo polivinilido, latos edióxido de titánio. Esta informação para o doente los aprovadas pela Food and Drug Administration (EUA).

NORVIR® é uma marca registada do respectivo proprietário. Outras marcas listadas são marcas registadas dos