



# FILGIMA

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.  
Đề xa tâm tay trẻ em.  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

## THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

*Thành phần hoạt chất:*

Darunavir (dưới dạng Darunavir ethanolat) .....600 mg

*Thành phần tá dược:* Silicified microcrystalline cellulose HD 90, Hydroxypropyl methyl cellulose 5 cps (Hypromellose), Crospovidon, Colloidal anhydrous silica, Magnesi stearat, Instamoistshield Aqua II (Orange) (\*).

(\* Thành phần của tá dược Instamoistshield Aqua II (Orange): polyvinyl alcohol, polyethylene glycol 3350, talc, titanium dioxit, FD and C Yellow No.6 Al. Lake

## DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu cam, hình oval, một mặt trơn, mặt còn lại khắc chữ "T".

## CHỈ ĐỊNH

Darunavir với ritonavir liều thấp được chỉ định kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV-1.

- Điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn, kể cả bệnh nhân đã từng điều trị bằng thuốc kháng retrovirus trước đó.
- Điều trị nhiễm HIV-1 ở bệnh nhi từ 3 tuổi trở lên với cân nặng ít nhất 15 kg.

Khi quyết định bắt đầu điều trị bằng darunavir đồng thời với ritonavir liều thấp, nên xem xét cẩn thận tiền sử điều trị của từng bệnh nhân và các dạng đột biến liên quan đến thuốc điều trị. Việc sử dụng darunavir nên dựa trên xét nghiệm kiểu gen hoặc kiểu hình và tiền sử điều trị của bệnh nhân.

## LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Cần phải khởi đầu điều trị bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị HIV. Sau khi đã khởi đầu điều trị, cần khuyên bệnh nhân không được thay đổi liều lượng, dạng bào chế hay ngừng điều trị mà không hỏi trước ý kiến của bác sĩ

### *Liều dùng:*

Darunavir phải luôn được dùng bằng đường uống với ritonavir liều thấp như một chất tăng cường được động học và dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Vì vậy, cần tham khảo tóm tắt đặc tính sản phẩm của ritonavir trước khi bắt đầu điều trị bằng darunavir.

*Người lớn đã từng điều trị bằng thuốc kháng retrovirus trước đó*

Liều khuyến cáo là 600 mg darunavir kết hợp với ritonavir 100 mg, uống 2 lần/ngày, dùng thuốc cùng với thức ăn.

*Người lớn chưa từng điều trị bằng thuốc kháng retrovirus*



Liều khuyến cáo là 800 mg darunavir kết hợp với 150 mg cobicistat hoặc ritonavir 100 mg, uống 1 lần/ngày.

Bệnh nhi chưa từng điều trị bằng thuốc kháng retrovirus (từ 3-17 tuổi trở lên với cân nặng ít nhất 15 kg)

Liều darunavir và ritonavir dựa trên cân nặng được trình bày dưới đây.

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân nhi (3 đến 17 tuổi) chưa từng điều trị với viên nén darunavir và ritonavir <sup>a</sup>	
Trọng lượng cơ thể (kg)	Liều lượng (1 lần mỗi ngày với thức ăn)
≥ 15 kg đến < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir x 1 lần/ngày
≥ 30 kg đến < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir x 1 lần/ngày
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir x 1 lần/ngày
<sup>a</sup> : dung dịch uống ritonavir: 80 mg/ml	

Bệnh nhi đã từng điều trị bằng thuốc kháng retrovirus (từ 3-17 tuổi trở lên với cân nặng ít nhất 15 kg)

Thông thường, khuyến cáo sử dụng darunavir cùng với ritonavir liều 2 lần/ngày.

Có thể dùng darunavir và ritonavir liều 1 lần/ngày cùng với thức ăn cho những bệnh nhân đã từng dùng thuốc kháng retrovirus nhưng không có đột biến liên quan đến kháng darunavir (DRV-RAMs) \* và những người có HIV-1 RNA huyết tương < 100.000 bản sao/ml và số lượng tế bào CD4 + ≥ 100 tế bào x 10<sup>6</sup>/l.

\* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V và L89V

Liều darunavir và ritonavir dựa trên cân nặng ở bệnh nhi được trình bày theo bảng dưới đây. Liều khuyến cáo của darunavir với ritonavir liều thấp không được vượt quá liều khuyến cáo dành cho người lớn (600/100 mg x 2 lần/ngày hoặc 800/100 mg x 1 lần/ngày).

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân nhi (3 đến 17 tuổi) đã từng điều trị với viên nén darunavir và ritonavir <sup>a</sup>		
Trọng lượng cơ thể (kg)	Liều lượng (1 lần mỗi ngày với thức ăn)	Liều lượng (2 lần mỗi ngày với thức ăn)
≥ 15 kg đến < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir x 1 lần/ngày	375 mg darunavir/50 mg ritonavir x 2 lần/ngày
≥ 30 kg đến < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir x 1 lần/ngày	450 mg darunavir/60 mg ritonavir x 2 lần/ngày
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir x 1 lần/ngày	600 mg darunavir/100 mg ritonavir x 2 lần/ngày
<sup>a</sup> : dung dịch uống ritonavir: 80 mg/ml		

Nên xét nghiệm kiểu gen HIV đối với bệnh nhi đã từng điều trị bằng thuốc kháng retrovirus. Tuy nhiên, khi xét nghiệm kiểu gen HIV không khả thi, liều darunavir/ritonavir 1 lần/ngày được khuyến cáo ở bệnh nhân nhi chưa từng dùng thuốc ức chế protease HIV và khuyến cáo dùng chế độ liều 2 lần/ngày ở bệnh nhân HIV đã dùng thuốc ức chế protease.

Có thể chỉ sử dụng các chế phẩm viên nén với hàm lượng darunavir 75 mg và 150 mg hay hỗn dịch uống darunavir 100 mg/ml để đạt liều khuyến cáo nếu có khả năng xảy ra quá mẫn đối với các tá dược màu nhất định.

**Nếu quên dùng thuốc**

Trong trường hợp bỏ lỡ một liều darunavir và/hoặc ritonavir trong vòng 6 giờ kể từ thời điểm thường dùng thuốc, bệnh nhân nên được hướng dẫn dùng liều darunavir và ritonavir được chỉ



định cùng với thức ăn càng sớm càng tốt. Nếu trễ hơn 6 giờ sau thời gian thường dùng thuốc, nên bỏ qua liều đã quên và tiếp tục dùng liều kế tiếp.

Hướng dẫn này dựa trên thời gian bán thải 15 giờ của darunavir khi có ritonavir và khoảng thời gian dùng thuốc được khuyến cáo là khoảng 12 giờ.

#### Các đối tượng đặc biệt

##### *Người già*

Do thông tin còn hạn chế, nên thận trọng khi sử dụng darunavir ở nhóm bệnh nhân này.

##### *Suy gan*

Darunavir được chuyển hóa ở gan. Không khuyến cáo điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) hoặc trung bình (Child-Pugh loại B). Tuy nhiên, nên sử dụng darunavir thận trọng cho những bệnh nhân này. Không có dữ liệu dược động học ở bệnh nhân suy gan nặng. Không dùng darunavir cho bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

##### *Suy thận*

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

##### *Nhi khoa*

Darunavir/ritonavir không nên được sử dụng cho trẻ em có cân nặng dưới 15 kg vì chưa có đủ dữ liệu an toàn được thiết lập trên một số lượng bệnh nhi cần thiết. Không nên dùng darunavir/ritonavir cho trẻ em dưới 3 tuổi do các lo ngại về tính an toàn của thuốc.

##### *Mang thai và sau sinh*

Không cần điều chỉnh liều đối với darunavir/ritonavir trong thời kỳ mang thai và sau khi sinh. Darunavir/ritonavir chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích vượt trội hơn nguy cơ có thể xảy ra.

##### **Cách dùng:**

Cần hướng dẫn bệnh nhân dùng darunavir với ritonavir liều thấp trong vòng 30 phút sau khi ăn. Loại thực phẩm sử dụng không có ảnh hưởng đến nồng độ darunavir.

##### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với darunavir hoặc với bất kỳ tá dược của thuốc.
  - Bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).
  - Dùng đồng thời các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh như rifampicin với darunavir và ritonavir liều thấp (*Xem mục Tương tác, tương kỵ*).
  - Dùng đồng thời với chế phẩm dạng phối hợp có chứa lopinavir/ritonavir
  - Dùng đồng thời với các thuốc thảo dược chứa St John's wort (*Hypericum perforatum*).
- Dùng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp, với các chất chuyển hóa phụ thuộc nhiều vào CYP3A để thanh thải và thuốc có nồng độ trong huyết tương tăng cao gây biến cố nghiêm trọng đe dọa tính mạng. Các thuốc này bao gồm:
- alfuzosin
  - amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, quinidin, ranolazin
  - astemizol, terfenadin
  - colchicine khi được sử dụng cho bệnh nhân suy thận và/hoặc gan
  - các dẫn chất ergot (dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergonovin)
  - elbasvir/grazoprevir
  - cisaprid
  - dapoxetin
  - domperidon
  - naloxegol
  - lurasidon, pimozid, quetiapin, sertindol
  - triazolam, midazolam dùng đường uống (thận trọng khi dùng midazolam đường tiêm)
  - sildenafil - khi được sử dụng để điều trị tăng huyết áp động mạch phổi, avanafil



simvastatin, lovastatin và lomitapid

ticagrelor

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nên thường xuyên đánh giá phản ứng virus học. Trong trường hợp thiếu hoặc mất đáp ứng virus học, nên thực hiện xét nghiệm kháng thuốc.

Darunavir phải luôn được dùng bằng đường uống cùng với ritonavir liều thấp như một chất tăng cường được động học và phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Vì vậy, cần tham khảo tóm tắt đặc tính sản phẩm của ritonavir trước khi bắt đầu điều trị bằng darunavir

Việc tăng liều ritonavir so với khuyến cáo trong mục *Liều dùng, cách dùng* không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ darunavir. Không khuyến khích thay đổi liều ritonavir.

Darunavir liên kết chủ yếu với  $\alpha_1$ -acid glycoprotein. Sự liên kết với protein này phụ thuộc vào nồng độ cho biết độ bão hòa của liên kết. Do đó, không thể loại trừ sự dịch chuyển protein của các thuốc có liên kết cao với  $\alpha_1$ -acid glycoprotein.

### Bệnh nhân đã từng điều trị bằng thuốc kháng retrovirus - 1 lần/ngày

Không dùng darunavir kết hợp với cobicistat hoặc ritonavir liều thấp, 1 lần/ngày ở những bệnh nhân đã điều trị bằng thuốc kháng retrovirus có một hoặc nhiều đột biến liên quan đến kháng darunavir (DRV-RAM) hoặc HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  bản sao/mL hoặc số lượng tế bào CD4 +  $< 100 \times 10^6/L$ . Kết hợp với phác đồ nền tối ưu (OBRs) khác với  $\geq 2$  NRTIs chưa được nghiên cứu cho nhóm bệnh nhân này. Có ít dữ liệu ở những bệnh nhân nhiễm HIV-1 không phải nhóm B.

### Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng darunavir cho bệnh nhi dưới 3 tuổi hoặc cân nặng dưới 15 kg.

### Phụ nữ mang thai

Chỉ nên dùng darunavir/ritonavir trong khi mang thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai đang sử dụng đồng thời các thuốc có thể làm giảm nồng độ darunavir.

### Người già

Do thông tin về việc sử dụng darunavir ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên còn hạn chế, nên thận trọng khi sử dụng darunavir ở bệnh nhân cao tuổi, có xem xét đến sự suy giảm chức năng gan nhiều hơn ở nhóm tuổi này và các bệnh lý đồng nhiễm hay các liệu pháp điều trị khác mà bệnh nhân đang sử dụng.

### Các phản ứng da nghiêm trọng

Trong một chương trình phát triển lâm sàng cho darunavir/ritonavir (N=3063), các phản ứng da nghiêm trọng, có thể kèm theo sốt và/hoặc tăng transaminase đã được báo cáo xảy ra ở 0,4% bệnh nhân. Hội chứng DRESS và hội chứng Stevens-Johnson hiếm khi được báo cáo (<0,1%). Đã có báo cáo về tình trạng hoại tử biểu bì nhiễm độc và mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính sau khi lưu hành thuốc. Ngừng sử dụng darunavir ngay lập tức nếu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng. Các phản ứng này bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở phát ban, phát ban nghiêm trọng kèm theo sốt, khó chịu, mệt mỏi, đau nhức cơ hoặc khớp, mụn nước, tổn thương miệng, viêm kết mạc, viêm gan và/hoặc tăng bạch cầu ái toan.

Phát ban xảy ra phổ biến hơn ở những bệnh nhân đã từng điều trị dùng phác đồ có darunavir/ritonavir + raltegravir so với những bệnh nhân dùng darunavir/ritonavir không dùng raltegravir hoặc raltegravir không có darunavir.



Darunavir chứa một gốc sulphonamid, nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử dị ứng sulphonamid.

#### Độc tính trên gan

Viêm gan do thuốc (bao gồm cả cấp tính và tiêu bào) đã được báo cáo với darunavir. Trong một chương trình phát triển lâm sàng cho darunavir/ritonavir (N=3063), tổn thương gan đã được báo cáo ở 0,5% bệnh nhân khi sử dụng phối hợp các thuốc điều trị retrovirus khác với darunavir/ritonavir. Bệnh nhân đã bị rối loạn chức năng gan sẵn, bao gồm viêm gan siêu vi B hoặc C mạn tính đang hoạt động sẽ có nguy cơ cao hơn xảy ra các bất thường chức năng gan bao gồm các tác dụng không mong muốn trên gan và có thể gây tử vong. Trong trường hợp bệnh nhân đang điều trị đồng thời bằng thuốc kháng virus cho bệnh viêm gan siêu vi B hoặc C, cần phải tham khảo thông tin sản phẩm của các thuốc này.

Nên tiến hành xét nghiệm phù hợp trước khi bắt đầu điều trị bằng darunavir/ritonavir và bệnh nhân phải được theo dõi trong suốt quá trình điều trị. Việc theo dõi dễ phát hiện tăng AST/ALT nên được xem xét ở những bệnh nhân bị viêm gan mạn tính, xơ gan, hoặc ở những bệnh nhân có tăng transaminase trước khi điều trị, đặc biệt là trong vài tháng đầu điều trị bằng darunavir/ritonavir.

Nếu có bằng chứng về xảy ra rối loạn chức năng gan mới hoặc tình trạng rối loạn chức năng gan sẵn có trở nên tồi tệ hơn (bao gồm tăng men gan có ý nghĩa đáng kể trên lâm sàng và/hoặc các triệu chứng như mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, đau gan, gan to) ở những bệnh nhân sử dụng darunavir/ritonavir, cần kịp thời ngừng điều trị.

#### Bệnh nhân mắc đồng thời các bệnh khác

##### *Suy gan*

Tính an toàn và hiệu quả của darunavir chưa được xác định ở những bệnh nhân bị suy gan nặng. Chống chỉ định dùng darunavir cho bệnh nhân suy gan nặng. Do sự gia tăng nồng độ darunavir không liên kết trong huyết tương, nên thận trọng khi sử dụng darunavir cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình.

##### *Suy thận*

Không cần thận trọng đặc biệt hoặc điều chỉnh liều đối với darunavir/ritonavir ở bệnh nhân suy thận. Vì darunavir và ritonavir liên kết nhiều với protein huyết tương, nên ít có khả năng chúng sẽ bị loại bỏ đáng kể bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc. Do đó, không cần có biện pháp phòng ngừa đặc biệt hoặc điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

##### *Bệnh máu khó đông*

Đã có báo cáo về việc gia tăng chảy máu, bao gồm cả xuất huyết da tự phát và tràn máu khớp ở những bệnh nhân mắc bệnh máu khó đông loại A và B được điều trị với thuốc ức chế enzyme protease. Ở một số bệnh nhân được bổ sung thêm yếu tố VIII. Trong hơn một nửa số trường hợp được báo cáo, việc điều trị bằng thuốc ức chế enzyme protease được tiếp tục hoặc bắt đầu lại nếu đã ngừng điều trị. Đã có gợi ý về mối quan hệ nhân quả, mặc dù cơ chế tương tác vẫn chưa được làm sáng tỏ. Do đó, bệnh nhân mắc bệnh máu khó đông cần lưu ý về nguy cơ tăng chảy máu.

##### *Cân nặng và các thông số trao đổi chất*

Sự gia tăng cân nặng và nồng độ lipid và glucose huyết có thể xảy ra trong khi điều trị bằng thuốc kháng retrovirus. Những thay đổi như vậy một phần có thể liên quan đến việc kiểm soát bệnh tật và lối sống. Đối với lipid, trong một số trường hợp, có bằng chứng về tác dụng điều trị, trong khi đối với việc tăng cân thì không có bằng chứng chắc chắn liên quan đến bất kỳ phương pháp điều trị cụ thể nào. Theo dõi lipid và đường huyết được thực hiện theo các hướng dẫn điều trị HIV đã được thiết lập. Rối loạn lipid máu nên được kiểm soát phù hợp về mặt lâm sàng.



#### Hoại tử xương

Mặc dù căn nguyên được coi là đa yếu tố (bao gồm sử dụng corticosteroid, uống rượu, ức chế miễn dịch nghiêm trọng, chỉ số khối cơ thể cao), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh HIV tiến triển và/hoặc trải qua liệu pháp kháng retrovirus kết hợp dài ngày. Bệnh nhân nên tham vấn bác sĩ nếu thấy đau nhức xương khớp, cứng khớp hoặc vận động khó khăn.

#### Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng tại thời điểm bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus kết hợp (CART), phản ứng viêm đối với các mầm bệnh cơ hội không có triệu chứng hoặc còn sót lại có thể phát sinh và gây ra các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng. Thông thường, những phản ứng như vậy đã được quan sát thấy trong vòng những tuần hoặc tháng đầu tiên kể từ khi bắt đầu dùng CART. Các ví dụ liên quan là viêm võng mạc do virus cytomegalo, nhiễm khuẩn mycobacteria lan tỏa và/hoặc khu trú và viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (tên cũ là *Pneumocystis carinii*). Bất kỳ triệu chứng viêm nào cũng nên được đánh giá và tiến hành điều trị khi cần thiết. Ngoài ra, sự tái hoạt của herpes simplex và herpes zoster đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng khi dùng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp.

Các rối loạn tự miễn (chẳng hạn như bệnh Graves và viêm gan tự miễn) cũng đã được báo cáo là xảy ra trong quá trình tái kích hoạt miễn dịch; tuy nhiên, thời gian được báo cáo để khởi phát bệnh thay đổi nhiều hơn và những biến cố này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

#### Tương tác với các thuốc khác

Một số nghiên cứu tương tác đã được thực hiện với darunavir ở liều thấp hơn khuyến cáo. Do đó, có thể đánh giá thấp tác dụng đối với các thuốc dùng chung và có thể chỉ định theo dõi lâm sàng về tính an toàn.

Efavirenz kết hợp với darunavir, 1 lần/ngày có thể dẫn đến  $C_{min}$  darunavir dưới mức tối ưu. Nếu efavirenz được sử dụng kết hợp với darunavir, nên sử dụng liều darunavir/ritonavir là 600/100 mg, 2 lần/ngày.

Tương tác thuốc đe dọa tính mạng và tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với colchicin và các chất ức chế mạnh CYP3A và P-glycoprotein (P-gp).

#### **\*Các tá dược có tác dụng đáng lưu ý:**

- FD and C Yellow No.6 Al. Lake: có thể gây phản ứng dị ứng

#### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

##### *Thời kỳ mang thai:*

Theo nguyên tắc chung, khi quyết định sử dụng thuốc kháng retrovirus để điều trị nhiễm HIV ở phụ nữ mang thai và làm giảm nguy cơ truyền nhiễm HIV cho trẻ sơ sinh, cần phải xem xét đến dữ liệu thử nghiệm trên động vật cũng như kinh nghiệm lâm sàng dùng thuốc cho phụ nữ mang thai.

Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt về kết quả của quá trình mang thai khi sử dụng darunavir ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các tác động có hại trực tiếp đối với quá trình mang thai, sự phát triển phôi thai/thai nhi, sinh con hoặc sự phát triển sau khi sinh.

Darunavir dùng đồng thời với ritonavir liều thấp chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích mang lại cao hơn nguy cơ có thể xảy ra.

##### *Thời kỳ cho con bú:*



Chưa rõ darunavir có đi qua sữa mẹ ở người hay không. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy darunavir đi qua sữa và ở liều cao (1000 mg/kg/ngày) dẫn đến độc tính cho chuột con sơ sinh. Dù nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh bú sữa mẹ, cần hướng dẫn người mẹ không cho con bú nếu họ đang điều trị bằng darunavir.

Để tránh truyền HIV cho trẻ sơ sinh, khuyến cáo người mẹ đang sống chung với bệnh HIV không cho con bú sữa mẹ.

#### *Khả năng sinh sản:*

Chưa có dữ liệu trên người về ảnh hưởng của darunavir lên khả năng sinh sản. Không thấy có ảnh hưởng của darunavir lên việc kết đôi hay khả năng sinh sản khi dùng darunavir trên chuột.

#### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Darunavir kết hợp với ritonavir không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, chóng mặt đã được báo cáo ở một số bệnh nhân trong khi điều trị bằng darunavir phối hợp với ritonavir liều thấp. Do đó nên được lưu ý khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

#### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ**

##### **Tương tác thuốc**

Nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn.

##### **Các thuốc bị ảnh hưởng bởi darunavir được tăng cường tác dụng bởi ritonavir**

Darunavir và ritonavir là những chất ức chế CYP3A, CYP2D6 và P-gp. Sử dụng đồng thời darunavir/ritonavir với các thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A và/hoặc CYP2D6 hoặc được vận chuyển bởi P-gp có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân với các thuốc này, có thể làm tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị của chúng và các phản ứng có hại.

Dùng đồng thời darunavir/ritonavir với các thuốc có chất chuyển hóa có hoạt tính được tạo thành thông qua CYP3A có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính và dẫn đến làm mất tác dụng trị liệu của chúng.

Không được dùng kết hợp darunavir và ritonavir liều thấp cùng với các thuốc phụ thuộc nhiều vào CYP3A để thanh thải vì làm tăng phơi nhiễm toàn thân gây ra biến cố nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng (cửa sổ trị liệu hẹp).

Tác dụng tăng cường được động học tổng thể của ritonavir tăng khoảng 14 lần mức độ phơi nhiễm toàn thân của darunavir khi dùng một liều duy nhất 600 mg darunavir kết hợp với ritonavir 100 mg, 2 lần/ngày. Chỉ dùng kết hợp darunavir với ritonavir liều thấp như một chất tăng cường được động học.

Một nghiên cứu lâm sàng sử dụng hỗn hợp các thuốc được chuyển hóa bởi các cytochrom CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6 đã chứng minh sự gia tăng hoạt động của CYP2C9 và CYP2C19 và ức chế hoạt động của CYP2D6 khi có mặt darunavir/ritonavir, có thể là do sự hiện diện của ritonavir liều thấp. Sử dụng đồng thời darunavir và ritonavir với các thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6 (như flecainid, propafenon, metoprolol) có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này, có thể làm tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị của chúng và các phản ứng có hại. Sử dụng đồng thời darunavir và ritonavir với các thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 (như warfarin) và CYP2C19 (như methadon) có thể làm giảm phơi nhiễm toàn thân với các thuốc đó, làm giảm hoặc rút ngắn hiệu quả điều trị của chúng.

Mặc dù tác dụng trên CYP2C8 mới chỉ được nghiên cứu *in vitro*, việc sử dụng đồng thời darunavir và ritonavir cùng với thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C8 (như paclitaxel, rosiglitazon, repaglinid) có thể làm giảm phơi nhiễm toàn thân với các thuốc đó, làm giảm hoặc rút ngắn hiệu quả điều trị của chúng.



ức chế các chất vận chuyển P-glycoprotein, OATP1B1 và OATP1B3, sử dụng đồng thời với các cơ chất của các chất vận chuyển này (dabigatran etexilat, digoxin, statin và bosentan) làm tăng nồng độ trong huyết tương của các hợp chất này.

**Các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ darunavir/ritonavir**

Darunavir và ritonavir được chuyển hóa bởi CYP3A. Các thuốc gây cảm ứng CYP3A sẽ làm tăng độ thanh thải của darunavir và ritonavir, dẫn đến giảm nồng độ trong huyết tương của darunavir và ritonavir (ví dụ: rifampicin, St John's wort, lopinavir). Sử dụng đồng thời darunavir, ritonavir và các thuốc khác ức chế CYP3A có thể làm giảm độ thanh thải của darunavir và ritonavir, làm tăng nồng độ trong huyết tương của darunavir và ritonavir (ví dụ như indinavir, thuốc kháng nấm azol như clotrimazol). Các tương tác này được mô tả trong bảng tương tác bên dưới.

**Bảng tương tác thuốc**

Tương tác giữa darunavir/ritonavir và các thuốc kháng retrovirus và thuốc không thuộc nhóm kháng retrovirus được liệt kê trong bảng bên dưới. Hướng của mũi tên cho mỗi thông số được động học dựa trên khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ trung bình hình học là nằm trong “↔”, trên “↑”, dưới “↓” khoảng 80-125% (không xác định ký hiệu là “ND”)

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ KHUYẾN NGHỊ VỀ LIỀU LƯỢNG KHI DÙNG KẾT HỢP VỚI CÁC THUỐC KHÁC		
Thuốc phân loại theo phạm vi điều trị	Tương tác thuốc Thay đổi trung bình hình học (%)	Khuyến nghị về việc dùng đồng thời
<b>THUỐC KHÁNG VIRUS HIV</b>		
<i>Thuốc ức chế enzyme tích hợp Integrase</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * Sử dụng so sánh nghiên cứu chéo với dữ liệu dược động học đã có	Có thể dùng darunavir đồng thời với ritonavir liều thấp và dolutegravir mà không cần điều chỉnh liều.
Raltegravir	Một số nghiên cứu lâm sàng cho thấy raltegravir có thể làm giảm vừa phải nồng độ darunavir trong huyết tương	Hiện tại, ảnh hưởng của raltegravir lên nồng độ trong huyết tương của darunavir dường như không có liên quan về mặt lâm sàng. Có thể dùng darunavir đồng thời với ritonavir liều thấp và raltegravir mà không cần điều chỉnh liều.
<i>Thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside (NRTIs)</i>		
Didanosin 400 mg 1 lần/ngày	didanosin AUC ↓ 9% didanosin C <sub>min</sub> ND didanosin C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Có thể sử dụng darunavir đồng thời với ritonavir liều thấp và didanosin mà không cần điều chỉnh liều. Didanosin phải được dùng khi đói, nên dùng 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng darunavir/ritonavir cùng với thức ăn.
Tenofovir disoproxil 245 mg 1 lần/ngày †	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24%	Có thể chỉ định theo dõi chức năng thận khi darunavir dùng đồng thời với ritonavir liều thấp kết hợp với



	# darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir từ ảnh hưởng đến sự vận chuyển MDR-1 trong ống thận)	tenofovir disoproxil, đặc biệt ở những bệnh nhân có bệnh thận hoặc đang dùng thuốc gây độc cho thận.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Liều khuyến cáo của emtricitabin/tenofovir alafenamid là 200/10 mg x 1 lần/ngày khi dùng chung với darunavir và ritonavir liều thấp.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Chưa được nghiên cứu. Dựa trên các con đường thải trừ khác nhau của các NRTI khác như zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin, được bài tiết chủ yếu qua thận và abacavir mà sự chuyển hóa không qua trung gian CYP450, không có tương tác nào được mong đợi đối với các thuốc này và darunavir được dùng chung với ritonavir liều thấp.	Có thể dùng darunavir và ritonavir liều thấp kết hợp với các NRTIs này mà không cần điều chỉnh liều.
<b>Thuốc không ức chế men sao chép ngược nucleoside (NNRTIs)</b>		
Efavirenz 600 mg 1 lần/ngày	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz từ sự ức chế CYP3A) (↓ darunavir từ sự ức chế CYP3A)	Theo dõi lâm sàng độc tính hệ thần kinh trung ương liên quan đến tăng phơi nhiễm với efavirenz có thể được chỉ định khi darunavir dùng đồng thời với ritonavir liều thấp và efavirenz. Efavirenz kết hợp với darunavir/ritonavir 800/100 mg x 1 lần/ngày có thể dẫn đến C <sub>min</sub> darunavir dưới mức tối ưu. Nếu efavirenz được sử dụng kết hợp với darunavir/ritonavir, nên sử dụng liều darunavir/ritonavir 600/100 mg, 2 lần/ngày.
Etravirin 100 mg 2 lần/ngày	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir dùng đồng thời với ritonavir liều thấp và etravirin 200 mg 2 lần/ngày có thể được sử dụng mà không cần điều chỉnh liều.
Nevirapin 200 mg 2 lần/ngày	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18% # darunavir: nồng độ phù hợp với dữ liệu có sẵn (↑ nevirapin từ sự ức chế CYP3A)	Darunavir dùng đồng thời với ritonavir liều thấp và nevirapin có thể được sử dụng mà không cần điều chỉnh liều.
Rilpivirin 150 mg 1 lần/ngày	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔	Darunavir dùng đồng thời với ritonavir liều thấp và rilpivirin có thể được sử dụng mà không cần điều chỉnh liều.



	<p>darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 11%</p> <p>darunavir <math>C_{max}</math> ↔</p>	
<p><i>Thuốc ức chế Protease (PIs) – mà không cần dùng thêm ritonavir liều thấp†</i></p>		
<p>Atazanavir 300 mg 1 lần/ngày</p>	<p>atazanavir AUC ↔</p> <p>atazanavir <math>C_{min}</math> ↑ 52%</p> <p>atazanavir <math>C_{max}</math> ↓ 11%</p> <p>#darunavir AUC ↔</p> <p>#darunavir <math>C_{min}</math> ↔</p> <p>#darunavir <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Atazanavir: so sánh atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1 lần/ngày với atazanavir 300 mg 1 lần/ngày kết hợp với darunavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần/ngày. Darunavir: so sánh darunavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần/ngày với darunavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần/ngày kết hợp với atazanavir 300 mg 1 lần/ngày.</p>	<p>Darunavir dùng đồng thời với ritonavir liều thấp và atazanavir có thể được sử dụng mà không cần điều chỉnh liều.</p>
<p>Indinavir 800 mg 2 lần/ngày</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23%</p> <p>indinavir <math>C_{min}</math> ↑ 125%</p> <p>indinavir <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>#darunavir AUC ↑ 24%</p> <p>#darunavir <math>C_{min}</math> ↑ 44%</p> <p>#darunavir <math>C_{max}</math> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: so sánh indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 lần/ngày với indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg 2 lần/ngày. Darunavir: so sánh darunavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần/ngày với darunavir/ritonavir 400/100 mg kết hợp với indinavir 800 mg 2 lần/ngày.</p>	<p>Khi dùng kết hợp darunavir với ritonavir liều thấp, có thể điều chỉnh liều indinavir từ 800 mg x 2 lần/ngày đến 600 mg x 2 lần/ngày trong trường hợp không dung nạp.</p>
<p>Saquinavir 1,000 mg 2 lần/ngày</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26%</p> <p>#darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 42%</p> <p>#darunavir <math>C_{max}</math> ↓ 17%</p> <p>saquinavir AUC ↓ 6%</p> <p>saquinavir <math>C_{min}</math> ↓ 18%</p> <p>saquinavir <math>C_{max}</math> ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: so sánh saquinavir/ritonavir 1,000/100 mg 2 lần/ngày với saquinavir/darunavir/ritonavir 1,000/400/100 mg 2 lần/ngày Darunavir: so sánh darunavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần/ngày với darunavir/ritonavir 400/100 mg kết hợp với saquinavir 1,000 mg 2 lần/ngày.</p>	<p>Không nên dùng kết hợp darunavir và ritonavir liều thấp với saquinavir.</p>
<p><i>Thuốc ức chế Protease (PIs) – kết hợp với ritonavir liều thấp†</i></p>		

<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần/ngày Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg 2 lần/ngày</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup> darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> dựa trên các giá trị chuẩn không theo liều lượng</p>	<p>Liều thích hợp của sự kết hợp chưa được thiết lập do giảm AUC của darunavir đến 40%. Do đó, chống chỉ định sử dụng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp và thuốc kết hợp lopinavir/ritonavir.</p>
<b>THUỐC CHẶN THỤ THỂ CCR5</b>		
<p>Maraviroc 150 mg 2 lần/ngày</p>	<p>maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C<sub>min</sub> ND maraviroc C<sub>max</sub> ↑ 129% Nồng độ darunavir, ritonavir phù hợp với dữ liệu hiện có</p>	<p>Nên dùng liều maraviroc 150 mg, 2 lần/ngày khi dùng đồng thời với darunavir và ritonavir liều thấp.</p>
<b>THUỐC CHẶN THỤ THỂ α<sub>1</sub>-ADRENO</b>		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Dựa trên những cân nhắc lý thuyết, darunavir được cho là sẽ làm tăng nồng độ alfuzosin trong huyết tương. (Ức chế CYP3A)</p>	<p>Chống chỉ định dùng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp và alfuzosin.</p>
<b>THUỐC GÂY MÊ</b>		
<p>Alfentanil</p>	<p>Chưa được nghiên cứu. Sự chuyển hóa của alfentanil được thực hiện qua trung gian CYP3A, và như vậy có thể bị ức chế bởi darunavir dùng đồng thời với ritonavir liều thấp.</p>	<p>Việc sử dụng đồng thời với darunavir và ritonavir liều thấp có thể phải giảm liều alfentanil và cần theo dõi các nguy cơ gây ức chế hô hấp muộn hoặc kéo dài.</p>
<b>THUỐC CHÔNG LOẠN NHỊP</b>		
<p>Disopyramid Flecainid Lidocain (dùng toàn thân) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Quinidin Ranolazin</p>	<p>Chưa được nghiên cứu. Darunavir được cho là sẽ làm tăng nồng độ thuốc chống loạn nhịp trong huyết tương. (Ức chế CYP3A và/hoặc CYP2D6)</p>	<p>Cần thận trọng và theo dõi nồng độ điều trị, nếu có, được khuyến cáo đối với các thuốc chống loạn nhịp này khi dùng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp. Chống chỉ định dùng darunavir với ritonavir liều thấp và amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, quinidin, hoặc ranolazin.</p>
<p>Digoxin 0,4 mg liều đơn</p>	<p>digoxin AUC ↑ 61% digoxin C<sub>min</sub> ND digoxin C<sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxin từ khả năng ức chế của P-gp)</p>	<p>Do digoxin có chỉ số điều trị hẹp, nên chỉ định liều digoxin thấp nhất có thể ban đầu trong trường hợp dùng digoxin cho bệnh nhân đang điều trị bằng darunavir/ritonavir.</p>



		Liều digoxin nên được chuẩn độ cẩn thận để có được hiệu quả lâm sàng mong muốn trong khi đánh giá tình trạng lâm sàng tổng thể của bệnh nhân.
<b>KHÁNG SINH</b>		
Clarithromycin 500 mg 2 lần/ngày	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C <sub>min</sub> ↑ 174% clarithromycin C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Không phát hiện được nồng độ 14-OH-clarithromycin khi kết hợp với darunavir/ritonavir. (↑ clarithromycin từ sự ức chế CYP3A và khả năng ức chế P-gp)	Cần thận trọng khi kết hợp clarithromycin với darunavir và ritonavir liều thấp.  Đối với bệnh nhân suy thận, nên tham khảo hướng dẫn sử dụng thuốc clarithromycin để biết liều lượng khuyến cáo.
<b>THUỐC CHỐNG ĐÔNG/THUỐC ỨC CHẾ TẬP KẾT TIÊU CẦU</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Chưa được nghiên cứu. Dùng đồng thời darunavir với những thuốc chống đông máu có thể làm tăng nồng độ của thuốc chống đông máu (ức chế CYP3A và/hoặc P-gp).	Việc sử dụng darunavir đồng thời với ritonavir liều thấp và những thuốc chống đông máu đường uống tác dụng trực tiếp chuyển hóa qua CYP3A4 và vận chuyển bởi P-gp không được khuyến cáo vì có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu.
Dabigatran etexilat Edoxaban	Dabigatran etexilate (150 mg): <b>darunavir/ritonavir 800/100 mg liều đơn duy nhất:</b> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64% <b>darunavir/ritonavir 800/100 mg liều một lần/ngày</b> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: Cần cân nhắc theo dõi lâm sàng và/hoặc giảm liều thuốc chống đông dùng đường uống tác dụng trực tiếp nếu thuốc chống đông được vận chuyển bởi P-gp nhưng không được chuyển hóa bởi CYP3A4, bao gồm dabigatran etexilat và edoxaban dùng đồng thời với darunavir/ritonavir.
Ticagrelor	Dựa trên lý thuyết, dùng đồng thời darunavir/ritonavir với ticagrelor có thể làm tăng nồng độ ticagrelor (ức chế CYP3A và/hoặc P-gp).	Chống chỉ định dùng đồng thời darunavir với dabigatran hoặc ticagrelor.
Clopidogrel	Chưa được nghiên cứu. Dùng đồng thời darunavir/ritonavir với clopidogrel được cho là làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel trong huyết tương, qua đó làm giảm hoạt tính chống kết tập tiểu cầu của clopidogrel.	Không khuyến cáo dùng đồng thời clopidogrel với darunavir/ritonavir. Khuyến cáo dùng các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác không bị ảnh hưởng bởi sự cảm ứng hay ức chế CYP (ví dụ: prasugrel).



Warfarin	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ warfarin có thể bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp.	Khuyến cáo theo dõi chỉ số INR khi dùng kết hợp warfarin với darunavir và ritonavir liều thấp.
<b>THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH</b>		
Phenobarbital Phenytoin	Chưa được nghiên cứu. Phenobarbital và phenytoin được sẽ làm giảm nồng độ trong huyết tương của darunavir và ức chế được tính của nó (cảm ứng enzyme CYP450)	Không nên dùng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp kết hợp với các thuốc này.
Carbamazepin 200 mg, 2 lần/ngày	carbamazepin AUC ↑ 45% carbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54% carbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Không khuyến cáo điều chỉnh liều cho darunavir/ritonavir. Nếu cần kết hợp darunavir/ritonavir và carbamazepin, bệnh nhân nên được theo dõi về các tác dụng ngoại ý có thể xảy ra liên quan đến carbamazepin. Nồng độ carbamazepin nên được theo dõi và liều lượng của nó nên được chuẩn độ để có đáp ứng thích hợp. Dựa trên những phát hiện, liều carbamazepin có thể cần phải giảm từ 25% đến 50% khi có mặt darunavir/ritonavir.
Clonazepam	Chưa được nghiên cứu. Sử dụng đồng thời darunavir với clonazepam có thể làm tăng nồng độ clonazepam (ức chế CYP3A)	Theo dõi lâm sàng được khuyến cáo khi dùng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp và clonazepam.
<b>THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM</b>		
Paroxetin 20 mg 1 lần/ngày	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C <sub>min</sub> ↓ 37% paroxetin C <sub>max</sub> ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Nếu các thuốc chống trầm cảm được sử dụng đồng thời với darunavir với ritonavir liều thấp, cách tiếp cận được khuyến nghị là chuẩn độ liều của thuốc chống trầm cảm dựa trên đánh giá lâm sàng về đáp ứng với thuốc chống trầm cảm. Ngoài ra, những bệnh nhân đang dùng liều ổn định của những thuốc chống trầm cảm này bắt đầu điều trị bằng darunavir với ritonavir liều thấp nên được theo dõi về đáp ứng với thuốc chống trầm cảm.
Sertralin 50 mg 1 lần/ngày	sertralin AUC ↓ 49% sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% # darunavir C <sub>max</sub> ↔	
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Dùng đồng thời với darunavir với ritonavir liều thấp có thể làm tăng nồng độ thuốc giảm đau. (ức chế CYP2D6 và/hoặc CYP3A).	
<b>THUỐC CHỐNG NÔN</b>		



Domperidon	Chưa được nghiên cứu	Chống chỉ định dùng đồng thời domperidon với darunavir.
<b>THUỐC KHÁNG NẤM</b>		
Voriconazol	Chưa được nghiên cứu. Ritonavir có thể làm giảm nồng độ voriconazol trong huyết tương (cảm ứng enzyme CYP450).	Không nên kết hợp voriconazol với darunavir và ritonavir liều thấp trừ khi đánh giá tỷ lệ lợi ích/nguy cơ chứng minh cho việc sử dụng voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Chưa được nghiên cứu. Darunavir có thể làm tăng nồng độ thuốc kháng nấm trong huyết tương và posaconazol, isavuconazol, itraconazol hoặc fluconazol có thể làm tăng nồng độ darunavir. (Ức chế CYP3A và/hoặc P-gp)	Cần thận trọng và khuyến cáo nên theo dõi lâm sàng. Khi cần dùng đồng thời, liều hàng ngày của itraconazol không được vượt quá 200 mg.
Clotrimazol	Chưa được nghiên cứu. Sử dụng đồng thời clotrimazol và darunavir toàn thân với ritonavir liều thấp có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của darunavir và/hoặc clotrimazol. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (dựa trên mô hình dược động học dân số)	
<b>THUỐC TRỊ BỆNH GÚT</b>		
Colchicin	Chưa được nghiên cứu. Sử dụng đồng thời colchicin và darunavir cùng với ritonavir liều thấp có thể làm tăng phơi nhiễm với colchicin. (Ức chế CYP3A và/hoặc P-gp)	Khuyến cáo giảm liều colchicin hoặc ngừng điều trị colchicin ở những bệnh nhân có chức năng gan hoặc thận bình thường nếu cần điều trị bằng darunavir đồng thời với ritonavir liều thấp. Đối với bệnh nhân suy thận hoặc suy gan, chống chỉ định dùng chung colchicin với darunavir và ritonavir liều thấp.
<b>THUỐC TRỊ SỐT RÉT</b>		
Artemether/Lumefantrin 80/480 mg, 6 liều ở 0, 8, 24, 36, 48, và 60 giờ	artemether AUC ↓ 16% artemether C <sub>min</sub> ↔ artemether C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Có thể sử dụng kết hợp darunavir và artemether/lumefantrin mà không cần điều chỉnh liều; tuy nhiên, do sự gia tăng phơi nhiễm với lumefantrin, nên thận trọng khi sử dụng kết hợp.
<b>THUỐC TRỊ LAO</b>		



<p>Rifampicin Rifapentin</p>	<p>Chưa được nghiên cứu. Rifapentin và rifampicin là những chất cảm ứng CYP3A mạnh và đã được chứng minh là làm giảm nồng độ của các chất ức chế protease khác, có thể dẫn đến điều trị thất bại và gây kháng thuốc (cảm ứng enzym CYP450). Các phản ứng gan với rifampicin được ghi nhận trong nỗ lực để khắc phục tình trạng giảm phơi nhiễm bằng cách tăng liều các chất ức chế protease khác với ritonavir liều thấp</p>	<p>Không khuyến cáo kết hợp rifapentin và darunavir với ritonavir liều thấp. Chống chỉ định kết hợp rifampicin và darunavir với ritonavir liều thấp.</p>
<p>Rifabutin 150 mg 1 lần mỗi ngày</p>	<p>rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C<sub>min</sub>** ↑ ND rifabutin C<sub>max</sub>** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% ** tổng hoạt tính của rifabutin (chất gốc + chất chuyển hóa 25-O-desacetyl) Thử nghiệm tương tác cho thấy so sánh mức phơi nhiễm toàn thân hàng ngày của rifabutin 300 mg 1 lần/ngày và 150 mg 1 lần/ngày kết hợp với darunavir/ritonavir (600/100 mg 2 lần/ngày) với mức tăng khoảng 10 lần trong ngày tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính 25-O-desacetylrifabutin. Hơn nữa, AUC của các chất có hoạt tính của rifabutin (chất gốc + chất chuyển hóa 25-O-desacetyl) đã tăng lên 1,6 lần, trong khi C<sub>max</sub> vẫn ở mức tương đương. Thiếu dữ liệu so sánh với liều tham chiếu 150 mg x 1 lần/ngày. (Rifabutin là chất cảm ứng và là cơ chất của CYP3A.) Sự gia tăng phơi nhiễm toàn thân với darunavir đã được quan sát thấy khi darunavir dùng đồng thời với 100 mg ritonavir và rifabutin (150 mg, cách ngày).</p>	<p>Cần giảm liều rifabutin 75% so với liều thông thường 300 mg/ngày (tức là rifabutin 150 mg cách ngày một lần) và tăng cường theo dõi các tác dụng ngoại ý liên quan đến rifabutin ở những bệnh nhân dùng kết hợp darunavir với ritonavir. Trong trường hợp có vấn đề về an toàn, cần xem xét việc tăng khoảng cách dùng thuốc đối với rifabutin và/hoặc theo dõi nồng độ rifabutin. Cần xem xét hướng dẫn chính thức về việc điều trị bệnh lao thích hợp ở bệnh nhân nhiễm HIV. Dựa trên hồ sơ an toàn của darunavir/ritonavir, không phải điều chỉnh liều darunavir/ritonavir khi kết hợp với rifabutin. Dựa trên mô hình dược động học, việc giảm 75% liều này cũng có thể áp dụng nếu bệnh nhân dùng rifabutin với liều khác 300 mg/ngày.</p>
<p><b>THUỐC TRỊ UNG THƯ</b></p>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin</p>	<p>Chưa được nghiên cứu. Darunavir được cho là sẽ làm tăng nồng độ thuốc điều trị ung thư trong huyết tương. (Ức chế CYP3A)</p>	<p>Nồng độ của các thuốc này có thể tăng lên khi dùng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp, làm tăng các tác dụng ngoại ý thường liên quan đến các thuốc này. Cần thận trọng khi phối hợp một trong các thuốc chống ung thư này</p>

Everolimus Irinotecan		với darunavir và ritonavir liều thấp. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời everolimus hoặc irinotecan cùng darunavir và ritonavir liều thấp.
<b>THUỐC AN THẦN</b>		
Quetiapin	Chưa được nghiên cứu. Darunavir được cho là làm tăng nồng độ thuốc an thần này trong huyết tương. (Ức chế CYP3A)	Chống chỉ định dùng đồng thời darunavir với ritonavir và quetiapin liều thấp vì nó có thể làm tăng độc tính liên quan đến quetiapin. Tăng nồng độ quetiapin có thể dẫn đến hôn mê.
Perphenazin Risperidon Thioridazin  Lurasidon Pimozid Sertindol	Chưa được nghiên cứu. Darunavir được cho là làm tăng nồng độ thuốc an thần này trong huyết tương. (Ức chế CYP3A, CYP2D6 và/hoặc P-gp)	Có thể cần giảm liều đối với các thuốc này khi dùng đồng thời với darunavir và ritonavir liều thấp.  Chống chỉ định dùng đồng thời darunavir và ritonavir liều thấp với lurasidon, pimozid hoặc sertindol.
<b>THUỐC CHẸN <math>\beta</math></b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Chưa được nghiên cứu. Darunavir được cho là làm tăng nồng độ thuốc chẹn $\beta$ này trong huyết tương. (Ức chế CYP2D6)	Theo dõi lâm sàng được khuyến cáo khi dùng đồng thời darunavir với thuốc chẹn $\beta$ . Nên xem xét dùng liều thấp hơn của thuốc chẹn $\beta$ .
<b>THUỐC CHẸN KÊNH CANXI</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Chưa được nghiên cứu. Darunavir dùng đồng thời với ritonavir liều thấp có thể làm tăng nồng độ thuốc chẹn kênh canxi trong huyết tương. (Ức chế CYP3A và/hoặc CYP2D6)	Theo dõi lâm sàng các tác dụng điều trị và phản ứng có hại được khuyến cáo khi dùng đồng thời các thuốc này với darunavir với ritonavir liều thấp.
<b>CORTICOSTEROID</b>		
Corticosteroid được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A (bao gồm betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	Fluticason: trong một nghiên cứu lâm sàng với viên nang ritonavir 100 mg 2 lần/ngày được dùng đồng thời với 50 $\mu$ g fluticason propionat trong mũi (4 lần mỗi ngày) trong 7 ngày ở những người khỏe mạnh, nồng độ fluticason propionat trong huyết tương tăng đáng kể, trong khi mức cortisol nội sinh giảm khoảng 86% (90% CI 82-89%). Tác dụng có thể cao hơn khi dùng fluticason dạng hít. Các tác dụng toàn thân của corticosteroid bao gồm hội chứng Cushing và ức chế tuyến thượng thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân	Sử dụng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp và corticosteroid được chuyển hóa bởi CYP3A (ví dụ fluticason propionat hoặc corticosteroid dạng hít hoặc xịt mũi khác) có thể làm tăng nguy cơ phát triển các tác dụng toàn thân của corticosteroid, bao gồm hội chứng Cushing và ức chế tuyến thượng thận. Không khuyến cáo dùng đồng thời với corticosteroid chuyển hóa qua CYP3A trừ khi lợi ích tiềm năng cho bệnh nhân lớn hơn nguy cơ, trong trường hợp này bệnh nhân



	<p>dùng ritonavir và fluticason dạng hít hoặc tiêm trong mũi. Ảnh hưởng của việc phơi nhiễm toàn thân với fluticason liều cao đối với nồng độ ritonavir trong huyết tương vẫn chưa được biết rõ.</p> <p>Các corticosteroid khác: chưa nghiên cứu tương tác. Nồng độ trong huyết tương của các thuốc này có thể tăng lên khi dùng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp, dẫn đến giảm nồng độ cortisol trong huyết thanh.</p>	<p>phải được theo dõi về tác dụng toàn thân của corticosteroid. Corticosteroid thay thế ít phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A. Nên cân nhắc sử dụng beclomethason dạng xịt mũi hoặc hít, đặc biệt là khi sử dụng lâu dài.</p>
Dexamethason (toàn thân)	<p>Chưa được nghiên cứu. Dexamethason có thể làm giảm nồng độ darunavir trong huyết tương (cảm ứng CYP3A)</p>	<p>Dexamethason toàn thân nên được sử dụng thận trọng khi kết hợp với darunavir và ritonavir liều thấp.</p>
<b>THUỐC KHÁNG THỤ THỂ ENDOTHELIN</b>		
Bosentan	<p>Chưa được nghiên cứu. Sử dụng đồng thời bosentan và darunavir với ritonavir liều thấp có thể làm tăng nồng độ bosentan trong huyết tương. Bosentan được cho là sẽ làm giảm nồng độ trong huyết tương của darunavir và/hoặc chất ức chế được chất của nó. (Cảm ứng CYP3A)</p>	<p>Khi dùng đồng thời darunavir và ritonavir liều thấp, nên theo dõi khả năng dung nạp bosentan của bệnh nhân.</p>
<b>THUỐC KHÁNG VIRUS VIÊM GAN C (HCV)</b>		
<i>Thuốc ức chế NS3-4A protease</i>		
Elbasvir/grazoprevir	<p>Darunavir với ritonavir liều thấp có thể làm tăng phơi nhiễm với grazoprevir. (Ức chế CYP3A và OATP1B)</p>	<p>Chống chỉ định sử dụng đồng thời darunavir và ritonavir liều thấp với elbasvir/grazoprevir.</p>
Glecaprevir/pibrentasvir	<p>Dựa trên những cân nhắc lý thuyết, darunavir có thể làm tăng phơi nhiễm với glecaprevir và pibrentasvir. (Ức chế P-gp, BCRP và/hoặc OATP1B1/3)</p>	<p>Không khuyến cáo dùng đồng thời darunavir với glecaprevir/pibrentasvir.</p>
<b>THUỐC THẢO DƯỢC</b>		
St John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	<p>Chưa được nghiên cứu. St John's wort được cho là sẽ làm giảm nồng độ trong huyết tương của darunavir và ritonavir. (Cảm ứng CYP450)</p>	<p>Darunavir và ritonavir liều thấp không được sử dụng đồng thời với các sản phẩm có chứa St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>). Nếu bệnh nhân đang dùng St John's wort, hãy ngừng St John's wort và nếu có thể, hãy kiểm tra nồng độ virus. Phơi nhiễm với darunavir (và cả ritonavir) có thể tăng lên khi ngừng sử dụng St John's wort.</p>



		Tác dụng gây ra có thể kéo dài ít nhất 2 tuần sau khi ngừng điều trị bằng St John's wort.
<b>THUỐC ỨC CHẾ ENZYME HMG CO-A REDUCTASE</b>		
Lovastatin Simvastatin	Chưa được nghiên cứu. Lovastatin và simvastatin được cho là sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương rõ rệt khi dùng đồng thời với darunavir với ritonavir liều thấp. (Ức chế CYP3A)	Nồng độ lovastatin hoặc simvastatin trong huyết tương tăng có thể gây ra bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Do đó, chống chỉ định sử dụng đồng thời darunavir và ritonavir liều thấp với lovastatin và simvastatin.
Atorvastatin 10 mg 1 lần/ngày	atorvastatin AUC ↑ 3-4 fold atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5.5-10 fold atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2 fold #darunavir/ritonavir	Khi muốn sử dụng atorvastatin và darunavir đồng thời với ritonavir liều thấp, nên bắt đầu với liều atorvastatin 10 mg x 1 lần/ngày. Việc tăng liều atorvastatin từ từ có thể được điều chỉnh cho phù hợp với đáp ứng lâm sàng.
Pravastatin 40 mg liều đơn	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>†</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>†</sup> tăng 5 lần đã được quan sát thấy trong một nhóm đối tượng	Khi cần sử dụng pravastatin đồng thời với darunavir và ritonavir liều thấp, nên bắt đầu với liều pravastatin thấp nhất có thể và điều chỉnh đến hiệu quả lâm sàng mong muốn trong khi theo dõi để đảm bảo an toàn.
Rosuvastatin 10 mg once daily	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>1</sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>1</sup> <sup>1</sup> based on published data with darunavir/ritonavir	Khi cần sử dụng rosuvastatin đồng thời với darunavir và ritonavir liều thấp, nên bắt đầu với liều rosuvastatin thấp nhất có thể và điều chỉnh đến hiệu quả lâm sàng mong muốn trong khi theo dõi để đảm bảo an toàn..
<b>THUỐC TRỊ RỐI LOẠN LIPID</b>		
Lomitapid	Dựa trên những cân nhắc về mặt lý thuyết, darunavir có khả năng làm tăng mức độ phơi nhiễm của lomitapid khi dùng đồng thời (ức chế CYP3A)	Chống chỉ định dùng đồng thời.
<b>THUỐC KHÁNG THỤ THỂ H<sub>2</sub></b>		
Ranitidin 150 mg 2 lần/ngày	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir và ritonavir liều thấp có thể được dùng đồng thời với thuốc đối kháng thụ thể H <sub>2</sub> mà không cần điều chỉnh liều.
<b>THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Chưa được nghiên cứu. Tăng phơi nhiễm các thuốc ức chế miễn dịch này khi dùng đồng thời darunavir với ritonavir liều thấp. (Ức chế CYP3A)	Phải theo dõi tác dụng của thuốc ức chế miễn dịch khi dùng đồng thời.



		Không khuyến cáo sử dụng đồng thời everolimus với darunavir và ritonavir liều thấp.
<b>THUỐC CHỦ VẬN BETA DẠNG HÍT</b>		
Salmeterol	Chưa được nghiên cứu. Sử dụng đồng thời salmeterol và darunavir kết hợp với ritonavir liều thấp có thể làm tăng nồng độ salmeterol trong huyết tương.	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời salmeterol với darunavir và ritonavir liều thấp. Sự kết hợp có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ trên tim mạch với salmeterol, bao gồm kéo dài QT, đánh trống ngực và nhịp nhanh xoang.
<b>THUỐC GIẢM ĐAU GÂY NGHIỆN / ĐIỀU TRỊ LỆ THUỘC OPIOID</b>		
Methadon liều đơn từ 55 mg đến 150 mg, 1 lần/ngày	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) methadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	Không cần điều chỉnh liều methadon khi bắt đầu dùng đồng thời với darunavir/ritonavir. Tuy nhiên, có thể cần tăng liều methadon khi dùng đồng thời trong thời gian dài do ritonavir gây cảm ứng chuyển hóa. Nên theo dõi lâm sàng vì có thể cần điều chỉnh liều pháp điều trị duy trì ở một số bệnh nhân.
Buprenorphin/naloxon 8/2 mg-16/4 mg, 1 lần/ngày	buprenorphin AUC ↓ 11% buprenorphin C <sub>min</sub> ↔ buprenorphin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorphin AUC ↑ 46% norbuprenorphin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorphin C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C <sub>min</sub> ND naloxon C <sub>max</sub> ↔	Chưa xác định được sự liên quan về mặt lâm sàng của sự gia tăng các thông số dược động học của norbuprenorphin. Có thể không cần điều chỉnh liều đối với buprenorphin khi dùng đồng thời với darunavir/ritonavir nhưng nên theo dõi lâm sàng cẩn thận các dấu hiệu ngộ độc opiat.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Dựa trên lý thuyết, darunavir có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc giảm đau này. (Ức chế CYP2D6 và/hoặc CYP3A)	Theo dõi lâm sàng được khuyến cáo khi dùng đồng thời darunavir và ritonavir liều thấp với các thuốc giảm đau này.
<b>THUỐC NGỪA THAI DỰA TRÊN OESTROGEN</b>		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg, 1 lần/ngày)	Chưa có nghiên cứu với darunavir/ritonavir.	Khi darunavir được sử dụng đồng thời với thuốc chứa drospirenon, nên theo dõi lâm sàng do khả năng tăng kali huyết.
Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg, 1 lần/ngày	ethinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> norethindron AUC ↓ 14% <sup>β</sup> norethindron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> norethindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> with darunavir/ritonavir	Các biện pháp tránh thai thay thế hoặc bổ sung được khuyến nghị khi sử dụng đồng thời các biện pháp tránh thai dựa trên estrogen với darunavir và ritonavir liều thấp. Bệnh nhân sử dụng oestrogen như một liệu pháp thay thế hormone nên được theo dõi



		lâm sàng về các dấu hiệu thiếu hụt estrogen.
<b>THUỐC ĐỐI KHÁNG OPIOID</b>		
Naloxegol	Chưa có nghiên cứu.	Chống chỉ định dùng đồng thời darunavir và naloxegol.
<b>THUỐC ỨC CHẾ PHOSPHODIESTERASE-5 (PDE-5)</b>		
Điều trị rối loạn cương dương Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Trong một nghiên cứu tương tác #, đã quan sát thấy sự phơi nhiễm toàn thân tương đương với sildenafil khi uống một lần 100 mg sildenafil và một lần uống 25 mg sildenafil phối hợp với darunavir và ritonavir liều thấp.	Chống chỉ định kết hợp avanafil với darunavir và ritonavir liều thấp. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời các chất ức chế PDE-5 khác để điều trị rối loạn cương dương với darunavir và ritonavir liều thấp. Nếu chỉ định sử dụng đồng thời darunavir và ritonavir liều thấp với sildenafil, vardenafil hoặc tadalafil, khuyến cáo dùng sildenafil với liều duy nhất không quá 25 mg trong 48 giờ, vardenafil với liều duy nhất không quá 2,5 mg trong 72 giờ hoặc tadalafil ở liều duy nhất không quá 10 mg trong 72 giờ.
Điều trị tăng áp động mạch phổi Sildenafil Tadalafil	Chưa được nghiên cứu. Sử dụng đồng thời sildenafil hoặc tadalafil để điều trị tăng huyết áp động mạch phổi và darunavir dùng đồng thời với ritonavir liều thấp có thể làm tăng nồng độ sildenafil hoặc tadalafil trong huyết tương. (Ức chế CYP3A)	Liều sildenafil an toàn và hiệu quả để điều trị tăng áp động mạch phổi dùng đồng thời với darunavir và ritonavir liều thấp chưa được thiết lập. Có khả năng gia tăng các tác dụng ngoại ý liên quan đến sildenafil (bao gồm rối loạn thị giác, hạ huyết áp, cương cứng kéo dài và ngất). Do đó, chống chỉ định dùng đồng thời darunavir và ritonavir với sildenafil liều thấp khi dùng để điều trị tăng áp động mạch phổi. Không khuyến cáo dùng đồng thời tadalafil để điều trị tăng áp động mạch phổi với darunavir và ritonavir liều thấp.
<b>THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON</b>		
Omeprazol 20 mg 1 lần/ngày	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Có thể dùng đồng thời darunavir và ritonavir liều thấp với thuốc ức chế bơm proton mà không cần điều chỉnh liều.
<b>THUỐC AN THẦN</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam	Chưa được nghiên cứu. Thuốc an thần được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A.	Nên theo dõi lâm sàng khi dùng đồng thời darunavir với các thuốc



Midazolam Triazolam Midazolam (dùng đường tiêm) Zoldipem Midazolam (đường uống) Triazolam	Sử dụng đồng thời với darunavir/ritonavir có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này.  Nếu midazolam đường tiêm được dùng đồng thời với darunavir và ritonavir liều thấp, nó có thể làm tăng nồng độ của benzodiazepin này. Dữ liệu từ việc sử dụng đồng thời midazolam đường tiêm với các chất ức chế protease khác cho thấy có thể tăng 3-4 lần nồng độ midazolam trong huyết tương.	an thần này và nên cân nhắc liều lượng thuốc an thần thấp hơn.  Nếu midazolam đường tiêm được dùng đồng thời với darunavir và ritonavir liều thấp, nên thực hiện tại đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) hoặc cơ sở tương tự, để đảm bảo theo dõi lâm sàng chặt chẽ và xử trí thích hợp trong trường hợp ức chế hô hấp và/hoặc an thần kéo dài. Cần cân nhắc điều chỉnh liều đối với midazolam, đặc biệt nếu sử dụng nhiều hơn một liều duy nhất của midazolam. Chống chỉ định dùng darunavir và ritonavir liều thấp với triazolam hoặc midazolam đường uống.
--	---	---

**THUỐC TRỊ XUẤT TINH SỚM**

Dapoxetin	Chưa có nghiên cứu	Chống chỉ định dùng đồng thời darunavir với dapoxetin.
-----------	--------------------	--

**THUỐC TIẾT NIỆU**

Fesoterodin Solifenacin	Chưa có nghiên cứu	Sử dụng thận trọng. Theo dõi các phản ứng có hại của fesoterodin hoặc solifenacin, có thể cần giảm liều fesoterodin hoặc solifenacin.
----------------------------	--------------------	---

#: Các nghiên cứu đã được tiến hành ở liều thấp hơn liều darunavir khuyến cáo hoặc với một chế độ liều khác  
 \*: Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng darunavir và 100 mg ritonavir và bất kỳ thuốc ức chế protease nào để điều trị HIV (ví dụ: (fos)amprenavir và tipranavir) chưa được thiết lập trên bệnh nhân nhiễm HIV. Dựa theo các hướng dẫn điều trị hiện hành, liệu pháp điều trị sử dụng 2 thuốc ức chế protease thường không được khuyến cáo.  
 †: Nghiên cứu được tiến hành với liều tenofovir disoproxil fumarat 300 mg, 1 lần/ngày

**Tương kỵ:** Không có thông tin

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Trong một chương trình phát triển lâm sàng (N= 2613 bệnh nhân đã được điều trị trước đó được khởi đầu điều trị bằng darunavir/ritonavir 600/100 mg, 2 lần/ngày), 51,3% bệnh nhân gặp phải ít nhất một tác dụng không mong muốn. Thời gian điều trị trung bình tổng quát của các bệnh nhân là 95,3 tuần. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo ngẫu nhiên là tiêu chảy, buồn nôn, phát ban, đau đầu và nôn mửa. Các phản ứng nghiêm trọng thường gặp nhất là suy thận, nhồi máu cơ tim, hội chứng viêm phục hồi miễn dịch, giảm tiểu cầu, hoại tử xương, tiêu chảy, viêm gan, sốt.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ cơ quan và loại tần suất. Trong mỗi loại tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Các loại tần suất được xác định như sau: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 đến < 1/1000) và chưa biết (chưa ước được tần suất dựa trên dữ liệu hiện có).



<b>Hệ cơ quan và tần suất</b>		<b>Tác dụng không mong muốn</b>
<b>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</b>		
Ít gặp		Nhiễm herpes simplex
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>		
Ít gặp		Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm bạch cầu
Hiếm gặp		Tăng số lượng bạch cầu ái toan
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>		
Ít gặp		Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch, quá mẫn (do thuốc)
<b>Rối loạn nội tiết</b>		
Ít gặp		Suy giáp, tăng hormon kích thích tuyến giáp trong máu
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>		
Thường gặp		Tiểu đường, tăng triglycerid máu, tăng cholesterol máu, tăng lipid máu
Ít gặp		Bệnh gút, chán ăn, giảm cảm giác thèm ăn, giảm cân, tăng cân, tăng đường huyết, kháng insulin, giảm lipoprotein tỷ trọng cao, tăng cảm giác thèm ăn, chứng uống nhiều, tăng lactate dehydrogenase trong máu
<b>Rối loạn tâm thần</b>		
Thường gặp		Mất ngủ
Ít gặp		Trầm cảm, mất phương hướng, lo lắng, rối loạn giấc ngủ, mơ bất thường, ác mộng, giảm ham muốn tình dục
Hiếm gặp		Trạng thái bối rối, tâm trạng thay đổi, bồn chồn
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>		
Thường gặp		Đau đầu, bệnh thần kinh ngoại biên, chóng mặt
Ít gặp		Hôn mê, dị cảm, giảm xúc giác, loạn vị giác, rối loạn chú ý, suy giảm trí nhớ, buồn ngủ
Hiếm gặp		Ngất, co giật, mất vị giác, rối loạn giấc ngủ nhịp sinh học
<b>Rối loạn mắt</b>		
Ít gặp		Tăng huyết áp kết mạc, khô mắt
Hiếm gặp		Rối loạn thị giác
<b>Rối loạn tai và tiền đình</b>		
Ít gặp		Chóng mặt
<b>Rối loạn tim</b>		
Ít gặp		Nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, khoảng QT kéo dài, nhịp tim nhanh
Hiếm gặp		Nhồi máu cơ tim cấp, nhịp chậm xoang, đánh trống ngực
<b>Rối loạn mạch</b>		
Ít gặp		Tăng huyết áp, bốc hỏa
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>		



Thường gặp	Khó thở, ho, chảy máu cam, kích ứng cổ họng
Thường gặp	Sổ mũi
<i>Rối loạn hệ tiêu hóa</i>	
Rất thường gặp	Tiêu chảy
Thường gặp	Nôn, buồn nôn, đau bụng, tăng amylase máu, khó tiêu, chướng bụng, đầy hơi
Ít gặp	Viêm tụy, viêm dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản, loét áp tơ miệng, nôn khan, khô miệng, khó chịu ở bụng, táo bón, tăng lipase, ợ hơi, loạn vị giác
Rất hiếm gặp	Viêm miệng, nôn ra máu, viêm môi, khô môi, trắng lưỡi
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Thường gặp	Tăng alanin aminotransferase
Ít gặp	Viêm gan, viêm gan ly giải tế bào, gan nhiễm mỡ, gan to, tăng transaminase, tăng aspartat aminotransferase, tăng bilirubin máu, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng gamma-glutamyltransferase
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	
Thường gặp	Phát ban (ban, dát sẩn, sẩn, ban đỏ và mẩn ngứa), ngứa
Ít gặp	Phù mạch, phát ban toàn thân, viêm da dị ứng, mày đay, chàm, ban đỏ, tăng tiết mồ hôi, đổ mồ hôi đêm, rụng tóc, mụn trứng cá, da khô, sắc tố móng
Hiếm gặp	Hội chứng DRESS, Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, viêm da, viêm da tiết bã nhờn, tổn thương da, khô da
Chưa biết	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng mụn mù ngoại ban toàn thân cấp tính
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	
Ít gặp	Đau cơ, hoại tử xương, cơ thất cơ, yếu cơ, đau khớp, đau tứ chi, loãng xương, tăng creatin phosphokinase trong máu
Hiếm gặp	Cứng cơ xương, viêm khớp, cứng khớp
<i>Rối loạn thận và hệ tiết niệu</i>	
Ít gặp	Suy thận cấp, suy thận, sỏi thận, tăng creatinin máu, protein niệu, bilirubin niệu, tiểu buốt, tiểu đêm, tiểu rắt
Hiếm gặp	Giảm độ thanh thải creatinin ở thận Bệnh thận tinh thể <sup>(5)</sup>
<i>Rối loạn hệ sinh sản và vú</i>	
Ít gặp	Rối loạn cương dương, nữ hóa tuyến vú
<i>Rối loạn tổng quát</i>	
Thường gặp	Suy nhược, mệt mỏi
Ít gặp	Sốt, đau ngực, phù ngoại vi, khó chịu, cảm giác nóng, cáu gắt, đau



Y liên-gấp

Ốn lạnh, cảm giác bất thường, da khô .

Sử dụng không mong muốn được phát hiện sau khi lưu hành thuốc.

### Mô tả một số tác dụng không mong muốn cụ thể

#### *Phát ban*

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tình trạng phát ban thường ở mức độ nhẹ đến trung bình, thường xảy ra trong vòng 4 tuần đầu điều trị và biến mất sau khi tiếp tục dùng thuốc.

Trong chương trình phát triển lâm sàng cho raltegravir ở những bệnh nhân đã điều trị trước đó, phát ban bất kể nguyên nhân thường được quan sát thấy hơn ở những phác đồ có chứa darunavir/ritonavir + raltegravir so với những phác đồ chứa darunavir/ritonavir không có raltegravir hoặc raltegravir không có darunavir/ritonavir. Tình trạng phát ban được người khảo sát cho là có liên quan đến thuốc xảy ra ở tỷ lệ tương tự. Tỷ lệ xảy ra phát ban được điều chỉnh theo phơi nhiễm (bởi bất kỳ nguyên nhân nào) là 10,9; 4,2 và 3,8 trên 100 tổng số năm-người tương ứng và đối với phát ban do thuốc là 2,4; 1,1 và 2,3 trên 100 tổng số năm-người tương ứng. Tình trạng phát ban được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng thường có mức độ nhẹ đến vừa và không dẫn đến ngừng điều trị.

#### *Các thông số chuyển hóa*

Cân nặng và nồng độ lipid và glucose trong máu có thể tăng trong khi dùng liệu pháp điều trị kháng retrovirus.

#### *Bất thường cơ xương*

Tăng CPK, đau cơ, viêm cơ và hiếm khi tiêu cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng các chất ức chế protease, nhất là khi phối hợp với các thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleotid.

Các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, nhất là ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đã được nhận diện, bệnh HIV tiến triển hay sử dụng liệu pháp điều trị phối hợp kháng retrovirus trong thời gian dài (CART). Tần suất chưa rõ.

#### *Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch*

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV với suy giảm miễn dịch nghiêm trọng tại thời điểm khởi đầu liệu pháp CART, có thể xuất hiện phản ứng viêm đối với các nhiễm khuẩn không triệu chứng hay nhiễm khuẩn cơ hội tồn dư. Các rối loạn tự miễn (như bệnh Graves và viêm gan tự miễn) cũng đã được báo cáo; tuy nhiên, thời gian khởi phát được báo cáo có biến động nhiều và những biến cố này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi khởi đầu điều trị.

#### *Chảy máu ở bệnh nhân bệnh máu khó đông*



Đã có những báo cáo về tăng chầy máu ngẫu nhiên ở những bệnh nhân mắc bệnh máu khó đông khi dùng các chất ức chế protease kháng retrovirus.

#### Trẻ em

Đánh giá an toàn trên bệnh nhi dựa trên phân tích dữ liệu an toàn 48 tuần từ 3 thử nghiệm pha III. Các nhóm bệnh nhân sau đã được đánh giá:

- 80 bệnh nhi nhiễm HIV-1 đã được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus trước đó, tuổi từ 6-17 tuổi và cân nặng ít nhất 20 kg được cho dùng darunavir với ritonavir liều thấp, 2 lần/ngày kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.
- 21 bệnh nhi nhiễm HIV-1 đã được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus trước đó, tuổi từ 3 tới <6 tuổi và cân nặng 10 kg đến < 20 kg (16 bệnh nhi trong số đó từ 15 kg đến dưới 20 kg) được cho dùng darunavir dạng hỗn dịch uống với ritonavir liều thấp, 2 lần/ngày kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.
- 2 bệnh nhi nhiễm HIV-1 chưa từng điều trị bằng thuốc kháng retrovirus trước đó, tuổi từ 12 tới 17 tuổi và cân nặng ít nhất 40 kg được cho dùng darunavir dạng viên nén với ritonavir liều thấp, 1 lần/ngày kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Nhìn chung, tính an toàn trên trẻ em tương tự như đối với người lớn.

#### Các nhóm đối tượng đặc biệt khác

*Bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan siêu vi B và/hoặc virus viêm gan siêu vi C*

Trong số 1968 bệnh nhân đã từng điều trị trước đó dùng darunavir/ritonavir 600/100 mg, 2 lần/ngày, có 236 bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan siêu vi B hoặc C. Những bệnh nhân này có khả năng có transaminase đường nền và lúc điều trị gia tăng cao hơn so với bệnh nhân không có viêm gan do virus mạn tính.

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

#### QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm về quá liều darunavir dùng đồng thời với ritonavir liều thấp ở người còn hạn chế. Các liều đơn lên đến 3200 mg darunavir dùng dưới dạng dung dịch uống một mình và lên đến 1600 mg darunavir dưới dạng viên nén phối hợp với ritonavir đã được những người tình nguyện khỏe mạnh uống mà không cho thấy các triệu chứng xấu xảy ra.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với quá liều darunavir. Điều trị quá liều với darunavir bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung bao gồm theo dõi các dấu hiệu sinh tồn và theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Vì darunavir gắn kết với protein cao, nên việc lọc máu khó có thể có lợi trong việc loại bỏ thuốc khỏi cơ thể.



## **DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm dược lý điều trị: thuốc kháng virus tác dụng toàn thân, thuốc ức chế protease

Mã ATC: J05AE10

### Cơ chế tác dụng:

Darunavir là một chất ức chế hoạt động xúc tác của protease HIV-1 ( $K_D 4,5 \times 10^{-12}M$ ). Nó ức chế chọn lọc sự phân cắt của các polyprotein Gag-Pol được mã hóa trong các tế bào bị nhiễm virus do đó ngăn chặn sự hình thành các hạt virus truyền nhiễm trưởng thành.

### Hoạt tính kháng virus *in vitro*

Darunavir thể hiện hoạt tính kháng các chủng virus trong phòng thí nghiệm và chủng phân lập lâm sàng của HIV-1 và các chủng HIV-2 trong các dòng tế bào T bị nhiễm, tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người và bạch cầu đơn nhân/đại thực bào với giá trị  $EC_{50}$  trung bình dao động từ 1,2 đến 8,5 nM (0,7 đến 5,0 ng/ml). Darunavir thể hiện hoạt tính kháng virus *in vitro* với một nhóm HIV-1 lớn- nhóm M (A, B, C, D, E, F, G) và các chủng phân lập chính từ nhóm O với giá trị  $EC_{50}$  nằm trong khoảng từ < 0,1 đến 4,3 nM.

Các giá trị  $EC_{50}$  này thấp hơn nhiều so với phạm vi nồng độ độc tính tế bào 50% từ 87  $\mu M$  đến > 100  $\mu M$ .

### Kháng thuốc

Việc chọn lọc *in vitro* virus kháng darunavir từ chủng HIV-1 hoang dã kéo dài (> 3 năm). Các virus được chọn không thể phát triển khi có nồng độ darunavir trên 400 nM.

Các virus được chọn lọc trong những điều kiện này và cho thấy giảm tính nhạy cảm với darunavir (khoảng: 23-50 lần) chứa 2 đến 4 sự thay thế axit amin trong gen protease. Sự giảm tính nhạy cảm với darunavir của các virus mới nổi trong thí nghiệm chọn lọc không thể giải thích được là do sự xuất hiện của các đột biến protease này.

### Kháng chéo

Kháng darunavir thấp hơn 10 đối với 90% trong số 3309 mẫu phân lập lâm sàng kháng amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir và/hoặc tipranavir cho thấy virus kháng hầu hết thuốc ức chế protease vẫn nhạy cảm với darunavir.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Các đặc tính dược động học của darunavir, dùng chung với ritonavir, đã được đánh giá ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh và ở bệnh nhân nhiễm HIV-1. Phơi nhiễm darunavir ở bệnh nhân nhiễm HIV-1 cao hơn ở những người khỏe mạnh. Việc tăng phơi nhiễm với darunavir ở bệnh nhân nhiễm HIV-1 so với người khỏe mạnh có thể được giải thích là do nồng độ  $\alpha 1$ -acid glycoprotein (AAG) cao hơn ở bệnh nhân nhiễm HIV-1, dẫn đến liên kết darunavir với AAG huyết tương cao hơn và do đó, cao hơn nồng độ trong huyết tương.

Darunavir được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A. Ritonavir ức chế CYP3A, do đó làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của darunavir.

### Hấp thu

Darunavir được hấp thu nhanh chóng sau khi uống. Nồng độ tối đa trong huyết tương của darunavir khi có ritonavir liều thấp thường đạt được trong vòng 2,5-4,0 giờ.

Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của một liều 600 mg darunavir đơn lẻ là khoảng 37% và tăng lên khoảng 82% khi có 100 mg ritonavir 2 lần/ngày. Tác dụng tăng cường dược động học tổng thể của ritonavir là tăng khoảng 14 lần mức độ phơi nhiễm toàn thân của darunavir khi uống một liều duy nhất 600 mg darunavir kết hợp với ritonavir 100 mg 2 lần/ngày.



Khi dùng mà không có thức ăn, sinh khả dụng tương đối của darunavir khi có ritonavir liều thấp thấp hơn 30% so với khi dùng cùng với thức ăn. Vì vậy, viên nén Darunavir nên được dùng với ritonavir và với thức ăn. Loại thực phẩm sử dụng không ảnh hưởng đến phơi nhiễm với darunavir.

### Phân bố

Darunavir liên kết khoảng 95% với protein huyết tương. Darunavir liên kết chủ yếu với  $\alpha_1$ -acid glycoprotein trong huyết tương.

Sau khi dùng đường tĩnh mạch, thể tích phân bố của một mình darunavir là  $88,1 \pm 59,0$  lít (Giá trị trung bình  $\pm$  Độ lệch chuẩn) và tăng lên  $131 \pm 49,9$  lít (Giá trị trung bình  $\pm$  Độ lệch chuẩn) khi có sự hiện diện của 100 mg ritonavir, 2 lần/ngày.

### Chuyển hóa sinh học

Các thí nghiệm *in vitro* với các microsome gan người (HLM) chỉ ra rằng darunavir chủ yếu trải qua quá trình chuyển hóa oxy hóa. Darunavir được chuyển hóa chủ yếu bởi hệ thống CYP ở gan và hầu như chỉ bởi isozyme CYP3A4. Một thử nghiệm  $^{14}\text{C}$ -darunavir ở những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy rằng phần lớn hoạt độ phóng xạ trong huyết tương sau khi dùng 400/100 mg darunavir với liều ritonavir là do hoạt chất gốc. Ít nhất 3 chất chuyển hóa oxy hóa của darunavir đã được xác định ở người; tất cả đều cho thấy hoạt tính ít hơn 10 lần so với hoạt tính của darunavir đối với chủng HIV hoang dã.

### Thải trừ

Sau khi dùng 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -darunavir với liều ritonavir, khoảng 79,5% và 13,9% liều đã dùng của  $^{14}\text{C}$ -darunavir có thể được tìm thấy trong phân và nước tiểu. Darunavir không biến đổi lần lượt chiếm khoảng 41,2% và 7,7% liều dùng trong phân và nước tiểu. Thời gian bán thải cuối cùng của darunavir là khoảng 15 giờ khi kết hợp với ritonavir.

Độ thanh thải tĩnh mạch của darunavir đơn thuần (150 mg) và khi có ritonavir liều thấp lần lượt là 32,8 L/giờ và 5,9 L/giờ.

### Các nhóm đối tượng đặc biệt

#### Trẻ em

Dược động học của darunavir kết hợp với ritonavir uống 2 lần/ngày ở 74 bệnh nhi đã từng điều trị, từ 6 đến 17 tuổi và cân nặng ít nhất 20 kg, cho thấy rằng liều dùng darunavir/ritonavir dựa trên cân nặng dẫn đến phơi nhiễm darunavir tương đương với ở người lớn dùng darunavir/ritonavir 600/100 mg x 2 lần/ngày.

Dược động học của darunavir kết hợp với ritonavir uống 2 lần/ngày ở 14 bệnh nhi đã từng điều trị, từ 3 đến < 6 tuổi và cân nặng ít nhất từ 15 kg đến < 20 kg, cho thấy rằng liều lượng tính theo cân nặng dẫn đến phơi nhiễm với darunavir tương đương với đạt được ở người lớn dùng darunavir/ritonavir 600/100 mg x 2 lần/ngày.

Dược động học của darunavir kết hợp với ritonavir uống 1 lần/ngày ở 12 bệnh nhi chưa từng sử dụng ART, từ 12 đến < 18 tuổi và cân nặng ít nhất 40 kg, cho thấy rằng darunavir/ritonavir 800/100 mg 1 lần/ngày cho kết quả phơi nhiễm với darunavir tương đương đạt được ở người lớn dùng darunavir/ritonavir 800/100 mg 1 lần/ngày. Do đó, liều lượng tương tự một lần mỗi ngày có thể được sử dụng cho thanh thiếu niên đã trải qua điều trị từ 12 đến < 18 tuổi và cân nặng ít nhất 40 kg không có đột biến liên quan đến kháng darunavir (DRV-RAMs) \* và những người có HIV-1 RNA huyết tương < 100.000 bản sao/mL và số lượng tế bào CD4 +  $\geq 100$  tế bào x  $10^6$ /L.

\* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V và L89V

#### Người già



Phân tích dược động học dân số ở bệnh nhân nhiễm HIV cho thấy dược động học của darunavir không khác biệt đáng kể trong độ tuổi (18 đến 75 tuổi) được đánh giá ở bệnh nhân nhiễm HIV (n = 2) tuổi  $\geq$  65). Tuy nhiên, chỉ có dữ liệu hạn chế ở những bệnh nhân trên 65 tuổi.

#### *Giới tính*

Phân tích dược động học dân số cho thấy mức độ phơi nhiễm với darunavir cao hơn một chút (16,8%) ở phụ nữ nhiễm HIV so với nam giới. Sự khác biệt này không liên quan về mặt lâm sàng.

#### *Suy thận*

Kết quả từ một nghiên cứu cân bằng khối lượng với  $^{14}\text{C}$ -darunavir với ritonavir cho thấy rằng khoảng 7,7% liều dùng darunavir được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Mặc dù darunavir chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận, phân tích dược động học quần thể cho thấy dược động học của darunavir không bị ảnh hưởng đáng kể ở bệnh nhân nhiễm HIV bị suy thận mức độ trung bình (CrCl từ 30-60 mL/phút, n = 20).

#### *Suy gan*

Darunavir chủ yếu được chuyển hóa và thải trừ qua gan. Trong một nghiên cứu nhiều liều với darunavir được dùng đồng thời với ritonavir (600/100 mg) 2 lần/ngày, nó đã được chứng minh rằng tổng nồng độ trong huyết tương của darunavir ở những đối tượng nhẹ (Child-Pugh loại A, n = 8) và trung bình (Child-Pugh loại B, n = 8) suy gan tương đương với những người khỏe mạnh.

Tuy nhiên, nồng độ darunavir không liên kết cao hơn lần lượt khoảng 55% (Child-Pugh loại A) và 100% (Child-Pugh loại B). Do đó, mức độ liên quan về mặt lâm sàng của sự gia tăng này vẫn chưa được biết rõ, nên thận trọng khi sử dụng darunavir. Ảnh hưởng của suy gan nặng lên dược động học của darunavir chưa được nghiên cứu.

#### *Mang thai và sau sinh*

Mức độ phơi nhiễm với darunavir và ritonavir toàn phần sau khi dùng liều darunavir/ritonavir 600/100 mg 2 lần/ngày và darunavir/ritonavir 800/100 mg 1 lần/ngày như một phần của chế độ điều trị ARV nói chung trong thời kỳ mang thai thấp hơn so với sau khi sinh. Tuy nhiên, đối với darunavir không liên kết (tức là có hoạt tính), các thông số dược động học ít bị giảm hơn trong thời kỳ mang thai so với sau khi sinh, do sự gia tăng phần không liên kết của darunavir trong thai kỳ so với sau khi sinh.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 lọ x 30 viên, lọ HDPE

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Bảo quản nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** TCCS

#### **CƠ SỞ SẢN XUẤT**

TITAN LABORATORIES PVT. LTD.

Plot No. E-27/1, E-27/2, M.I.D.C, Mahad, Village-Jite, Raigad 402309, Maharashtra State, Ấn Độ.