

Clonazepam	No se ha estudiado. La administración concomitante de Virontar® N y clonazepam podría aumentar la concentración de clonazepam. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta Virontar® N junto con clonazepam.
ANTIDEPRESIVOS Paroxetina 20 mg una vez al día	paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C _{min} ↓ 37% paroxetina C _{max} ↓ 36% **darunavir C _{min} ↔ **darunavir C _{max} ↔	Si los antidepresivos se administran junto con Virontar® N, la aproximación recomendada es un ajuste de la dosis del antidepresivo en base a una evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo. Además, en los pacientes con una dosis estable de estos antidepresivos que inician tratamiento con Virontar® N se debe vigilar la respuesta del antidepresivo.
Sertralina 50 mg una vez al día	sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% **darunavir AUC ↔ **darunavir C _{min} ↓ 6% **darunavir C _{max} ↔	El uso concomitante de Virontar® N y estos antidepresivos puede aumentar las concentraciones de los antidepresivos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)
ANTIEMÉTICOS Tramadol Dompemidona	No estudiado.	La administración conjunta de domperidona con Virontar® N está contraindicada.
ANTIMICÓTICOS Voriconazol	No se ha estudiado. Ritonavir puede reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol. (inducción de las enzimas CYP450).	Voriconazol no se debe combinar con Virontar® N, a menos, que el balance beneficio-riesgo justifique el empleo de voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	No se ha estudiado. Virontar® N puede aumentar las concentraciones plasmáticas del antimicótico y posaconazol, isavuconazol, itraconazol o fluconazol pueden aumentar las concentraciones de darunavir. (inhibición de CYP3A y/o gp-P)	Se recomienda precaución y vigilancia clínica. Cuando se necesita la administración de forma conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.
MEDICAMENTOS ANTIGOTA Colchicina	No se ha estudiado. El uso concomitante de colchicina y Virontar® N, puede aumentar la exposición a colchicina. (inhibición del CYP3A y/o gp-P).	Si se requiere administración Virontar® N en pacientes con función renal o hepática normal, se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o interrupción del tratamiento con colchicina. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, el uso de colchicina con Virontar® N está contraindicado.
ANTIMALÁRICOS Artemeter/ lumenfantrina 80/480 mg, 6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	artemeter AUC ↑ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↑ 18% dihidroartemisinina C _{min} ↔ dihidroartemisinina C _{max} ↓ 18% lumenfantrina AUC ↑ 175% lumenfantrina C _{min} ↑ 126% lumenfantrina C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	La combinación de Virontar® N y artemeter/ lumenfantrina puede ser utilizada sin ajuste de dosis; sin embargo, debido al aumento en la exposición de lumenfantrina, esta combinación se debe utilizar con precaución.
ANTIMICOBACTERIANOS Rifampicina Rifapentina	No se ha estudiado. Rifapentina y rifampicina son potentes inductores del CYP3A y han demostrado causar profundas disminuciones en las concentraciones de otros inhibidores de la proteasa, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias (inducción de la enzima CYP450). Durante los intentos para vencer la exposición disminuida aumentando la dosis de otros inhibidores de la proteasa, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina.	La combinación de rifapentina y Virontar® N no está recomendada. La combinación de rifampicina y Virontar® N está contraindicada.
Rifabutina 150 mg en días alternos	rifabutina AUC** ↑ 55% rifabutina C _{min} ** ↑ ND rifabutina C _{max} ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C _{min} ↑ 68% darunavir C _{max} ↑ 39% **suma de los grupos activos de rifabutina (medicamento original + 2S-O-desacetil metabolito) Rifabutina es un inductor y sustrato de CYP3A. Se observó un aumento de la exposición sistémica a darunavir cuando se administró darunavir junto con 100 mg de ritonavir y rifabutina (150 mg en días alternos).	En pacientes que en tratamiento con Virontar® N, se justifica una reducción de la dosis de rifabutina del 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (p. ej., rifabutina 150 mg en días alternos) y una mayor supervisión de las reacciones adversas relacionadas con rifabutina. En caso de problemas de seguridad, se debe considerar un aumento adicional del intervalo de dosificación para rifabutina y/o la supervisión de los niveles de rifabutina. Se deben tener en cuenta las directrices oficiales de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH. Basado en el perfil de seguridad de Virontar® N, este aumento en la exposición a darunavir en presencia de rifabutina, no justifica un ajuste de dosis para Virontar® N. En base al modelo farmacocinético, esta reducción de dosis del 75% se aplica también si los pacientes reciben rifabutina en dosis distintas a 300 mg/día.
ANTI NEOPLÁSICOS Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina	No se ha estudiado. Se espera Virontar® N aumente las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos. (inhibición de CYP3A).	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran al mismo tiempo que Virontar® N, con la consiguiente posibilidad de que aumenten los acontecimientos adversos asociados a estos agentes. Se recomienda precaución cuando se combine uno de estos medicamentos con Virontar® N. No se recomienda el uso concomitante de everolimus o inotefán y Virontar® N.
ANTI PSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS Quetiapina	No se ha estudiado. Se espera que Virontar® N aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A).	La administración concomitante de Virontar® N y quetiapina está contraindicada dado que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina pueden llevar a un estado de coma.
Perfenazina Risperidona Tioridazina Lurasidona Pimozida Sertindol	No se ha estudiado. Se espera que Virontar® N aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A, CYP2D6 y/o gp-P)	Puede ser necesaria una reducción de la dosis para estos medicamentos cuando se administran de forma conjunta con Virontar® N.
β-BLOQUEANTES Carvedilol Metoprolol Timolol	No se ha estudiado. Se espera que Virontar® N aumente las concentraciones plasmáticas de estos β-bloqueantes. (inhibición de CYP2D6).	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta Virontar® N con β-bloqueantes. Se debe considerar reducir la dosis del β-bloqueante.

BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO Amlodipino Diltiazem Felodipino Nifedipino Verapamilo	No se ha estudiado. Se prevé que Virontar® N haga aumentar las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio. (inhibición del CYP3A y/o CYP2D6).	Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con Virontar® N.
CORTICOSTEROIDES Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona)	Fluticasona: en un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir dos veces al día, administrado de forma conjunta con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaron considerablemente, mientras que los niveles de cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86% (intervalo de confianza 90% de 82-89%). Cuando se inhala fluticasona pueden aparecer mayores efectos. En pacientes que reciben ritonavir y fluticasona inhalada o administrado por vía intranasal se han informado casos de efectos corticosteroides sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Son todavía desconocidos los efectos de una alta exposición a fluticasona sistémica sobre los niveles plasmáticos de ritonavir. Otros corticosteroides: interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden estar aumentadas cuando se administran conjuntamente con Virontar® N dando lugar a concentraciones de cortisol en suero reducidas.	El uso concomitante de Virontar® N y corticosteroides (todas las vías de administración) que se metabolizan por CYP3A puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos, que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides.
Dexametasona (por vía sistémica)	No se ha estudiado. La dexametasona puede provocar un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir. (inducción del CYP3A)	La combinación de dexametasona por vía sistémica y Virontar® N se debe usar con precaución.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA Bosentan	No se ha estudiado. El uso concomitante de bosentan y Virontar® N puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentan. Se espera que bosentan reduzca las concentraciones plasmáticas de Virontar® N (inducción de CYP3A).	Se debe controlar la tolerabilidad de los pacientes a bosentan cuando se administra de forma concomitante con Virontar® N.
VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA <i>Inhibidores de la proteasa NS3-4</i> Elbasvir/grazoprevir	Virontar® N puede aumentar la exposición a grazoprevir. (inhibición de CYP3A y OATP1B)	El uso concomitante de Virontar® N y elbasvir/grazoprevir está contraindicado.
Glecaprevir/ pibrentasvir	Con base en consideraciones teóricas, Virontar® N puede aumentar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir (inhibición de gp-P, BCRP y/o OATP1B1/3).	No se recomienda la administración conjunta de Virontar® N con glecaprevir/ pibrentasvir.
PRODUCTOS DE FITOTERAPIA Hiperico o Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No se ha estudiado. Se prevé que el hiperico o hierba de San Juan produzca un descenso de las concentraciones plasmáticas de Virontar® N. (inducción del CYP450).	Virontar® N administrado de forma conjunta no se debe utilizar de manera concomitante con productos que contengan hiperico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>). Si un paciente está ya tomando hierba de San Juan, debe parar de tomarla y si es posible comprobar los niveles virales.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA Lovastatina Simvastatina	No se ha estudiado. Se espera que las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina pueden provocar miopatía incluyendo rabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de Virontar® N con lovastatina y simvastatina.	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina puede provocar miopatía incluyendo rabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de Virontar® N con lovastatina y simvastatina.
Atorvastatina 10 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↑ 3-4 veces atorvastatina C _{min} ↑ ≈5-10 veces atorvastatina C _{max} ↑ ≈2 veces darunavir/ritonavir atorvastatina AUC ↑ 290% ***atorvastatina C _{max} ↑ 319% ***atorvastatina C _{min} ND ***darunavir/cobiscistat 800/150 mg	Si se desea administrar atorvastatina junto a Virontar® N, se recomienda empezar con una vez al día de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede ser adaptada a la respuesta clínica.
Pravastatina dosis única de 40 mg	pravastatina AUC ↑ 81% pravastatina C _{min} ND pravastatina C _{max} ↑ 63% "se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupo limitado de sujetos	Cuando se requiera administrar de forma conjunta pravastatina con Virontar® N, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
Rosuvastatina 10 mg una vez al día	rosuvastatina AUC ↑ 48% ¹ rosuvastatina C _{max} ↑ 144% ¹ "en base a datos publicados con darunavir/ritonavir rosuvastatina AUC ↑ 93% ¹ rosuvastatina C _{max} ↑ 277% ¹ rosuvastatina C _{min} ND ¹ " con darunavir/cobiscistat 800/150 mg	Cuando se requiera administrar de forma conjunta rosuvastatina con Virontar® N, se recomienda iniciar la administración con la dosis de rosuvastatina más baja posible y ajustarla gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
OTROS FÁRMACOS Lomitapida	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que Virontar® N aumente la exposición de lomitapida cuando se administran conjuntamente. (inhibición de CYP3A).	La administración conjunta está contraindicada.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 Ranitidina 150 mg dos veces al día	**darunavir AUC ↔ **darunavir C _{min} ↔ **darunavir C _{max} ↔	Virontar® N se puede administrar junto con antagonistas del receptor H2 sin ajustes de dosis
IMMUNOSUPRESORES Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus Everolimus	No se ha estudiado. La exposición a estos inmunosupresores será incrementada cuando son administrados junto con Virontar® N. (inhibición CYP3A).	En caso de administrar de forma conjunta, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor.
		El uso concomitante de everolimus y Virontar® N no está recomendado.
BETA AGONISTAS INHALADOS Salmeterol	No se ha estudiado. El uso concomitante de salmeterol y Virontar® N puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol.	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y Virontar® N. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares con salmeterol, incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

ANALGÉSICOS NÁRÓTICOS / TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIÁCEOS Metadona dosis única de entre 55 mg y 150 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C _{min} ↓ 15% R(-) metadona C _{max} ↓ 24%	No se requieren ajustes en la dosis de metadona cuando se empieza a administrar de forma conjunta con Virontar® N. Sin embargo, puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administran conjuntamente durante un período más largo de tiempo. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento en algunos pacientes.
Buprenorfina/ naloxona 8/2 mg -16/4 mg una vez al día	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% nortubuprenorfina AUC ↓ 46% nortubuprenorfina C _{min} ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona C _{min} ND naloxona C _{max} ↔	No ha sido establecida la importancia clínica del aumento en los parámetros farmacocinéticos de nortubuprenorfina. Puede que no sea necesario el ajuste de dosis para buprenorfina cuando se coadministra con Virontar® N, pero se recomienda una cuidadosa supervisión clínica para los signos de toxicidad opiácea.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Basándose en consideraciones teóricas Virontar® N puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A).	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administren de forma conjunta Virontar® N y estos analgésicos.
ANTICONCEPTIVOS ESTRÓGENICOS Drospirenona etilnilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día) Etinilestradiol Norelindrona 35 µg/1 mg una vez al día	etilnilestradiol AUC ↓ 44% etilnilestradiol C _{min} ↓ 62% etilnilestradiol C _{max} ↓ 32% noretindrona AUC ↓ 14% noretindrona C _{min} ↓ 30% noretindrona C _{max} ↔	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre Virontar® N de forma conjunta con un producto que contenga drospirenona, debido a la posibilidad de que se produzca hipotatemia. Se recomienda emplear métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos estrógenos en combinación con Virontar® N. Los pacientes que están usando estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben ser controlados clínicamente por signos de deficiencia de estrógeno.
ANTAGONISTAS OPIOIDES Naloxegol	No estudiado.	La administración conjunta de Virontar® N y naloxegol está contraindicada.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5) Para el tratamiento de la disfunción eréctil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	No se ha estudiado. La administración simultánea de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con Virontar® N se debe hacer con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de Virontar® N y sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafil no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafil no superiores a 10 mg en 72 horas.	La combinación de avanafil y Virontar® N está contraindicada. La administración simultánea de otros inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con Virontar® N se debe hacer con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de Virontar® N y sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafil no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafil no superiores a 10 mg en 72 horas.
Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Sildenafil Tadalafil	No se ha estudiado. El uso concomitante de sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y administrado de forma conjunta Virontar® N puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafil (inhibición de CYP3A).	No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar administrado de forma conjunta con Virontar® N. Hay un incremento potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de Virontar® N y sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. No se recomienda la coadministración de tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con Virontar® N.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES Omeprazol 20 mg una vez al día	**darunavir AUC ↔ **darunavir C _{min} ↔ **darunavir C _{max} ↔	Virontar® N se puede administrar junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajustar la dosis.
SEDANTES/HIPNÓTICOS Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	No se ha estudiado. Los sedantes/ hipnóticos son ampliamente metabolizados por el CYP3A. La administración de forma conjunta con Virontar® N puede causar un gran aumento en la concentración de estos medicamentos. Si Virontar® N se administra conjuntamente con midazolam parenteral, se puede producir un gran aumento en la concentración de esta benzodiazepina. Los datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3-4 veces los niveles plasmáticos de midazolam.	Si Virontar® N se administra de forma conjunta con midazolam parenteral, se debe administrar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar, que garantice una vigilancia médica estrecha del paciente y adecuado control médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, sobre todo si se administra más de una dosis de este medicamento. Está contraindicado el uso de Virontar® N con triazolam o midazolam oral.
TRATAMIENTO PARA LA EYACULACIÓN PRECOZ Dapoxetina	No estudiado.	La administración conjunta de Virontar® N con dapoxetina está contraindicada.
MEDICAMENTOS UROLÓGICOS Fesoterodina Solifenacina	No estudiado.	Utilizar con precaución. Monitorizar las reacciones adversas de fesoterodina o solifenacina, puede ser necesaria la reducción de la dosis de fesoterodina o solifenacina.

Se han realizado estudios con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas o con una pauta posológica diferente. En pacientes con VIH, no se han establecido la eficacia y seguridad del uso de Virontar® N y otros IP del VIH (p.ej., fosamprenavir y tipranavir) De acuerdo con las guías de tratamiento actuales, por lo general no se recomienda el tratamiento dual con inhibidores de la proteasa. Estudio se llevó a cabo con tenofovir disoproxil fumarato en dosis de 300 mg una vez al día.

Carcinogénesis, mutagénesis y toxicidad
Darunavir: Se observó un aumento en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares asociados a la quimioterapia en los machos como en las hembras de especies roedores (ratas y ratones) así como también un aumento de adenomas de células foliculares tiroideas en las ratas macho. Los hallazgos hepatocelulares observados en roedores son considerados de relevancia relativa para los humanos. Darunavir no resultó mutagénico o genotóxico en una serie de ensayos realizados *in vitro* e *in vivo*, incluido el de mutación bacteriana inversa (Ames), el de aberración cromosómica en linfocitos humanos y el test micronuclear *in vivo* realizado en ratones.

Ritonavir
Carcinogénesis: Han sido realizados estudios en ratones y ratas con ritonavir. En ratones machos, a niveles de 50, 100 o 200 mg/kg/día, hubo un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de tanto adenomas, adenomas combinados y carcinomas en el hígado. En base a las medidas de AUC, la exposición a la alta dosis fue de aproximadamente 0,3 veces para machos respecto de la exposición en humanos con la dosis terapéutica recomendada (600 mg dos veces al día). No hubo efectos carcinogénicos observados en hembras a las dosis analizadas. La exposición a la dosis alta fue de aproximadamente 0,6 veces para hembras respecto a la exposición en humanos. En ratas dosificadas a niveles de 7, 15 o 30 mg/kg/día no hubo efectos carcinogénicos. En este estudio, la exposición a la dosis alta fue de aproximadamente 6 % respecto de la exposición en humanos con la dosis terapéutica recomendada. En base a las exposiciones alcanzadas en los estudios animales, se desconoce la importancia de estos efectos observados.

Mutagénesis: Sin embargo, el ritonavir no fue mutagénico o clastogénicos en los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados, que incluyen el ensayo de reversión de mutación bacteriana (test de Ames) utilizando *S. typhimurium* y *E. coli*, el ensayo de linfoma de ratón, el ensayo de micronúcleos en ratón y ensayos de aberraciones cromosomales en linfocitos humanos.

Fertilidad: El uso de ritonavir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas a exposiciones de drogas de aproximadamente el 40 % (machos) y el 60% (hembras) de la alcanzada con la dosis terapéutica propuesta. No fueron posibles dosis más altas debido a toxicidad hepática.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia
Fertilidad
No existen datos humanos sobre el efecto de darunavir y ritonavir en la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos nocivos de darunavir y ritonavir sobre la fertilidad.

Embarazo
Darunavir y ritonavir deben usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial. En general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y, por tanto, reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Darunavir: No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el resultado del embarazo con el uso de darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios efectuados en animales, no han revelado efectos perjudiciales directos en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el crecimiento postnatal.

Ritonavir: Una gran cantidad de mujeres embarazadas (6.100 nacimientos vivos) fueron expuestas a ritonavir durante el embarazo; de estos 2.800 nacidos vivos fueron expuestos durante el primer trimestre. Estos datos se refieren a las mayorías de exposiciones en las que tonavir se utilizó en terapia combinada, no a dosis terapéuticas de ritonavir, pero sí a dosis inferiores a las que actúa como potenciador farmacocinético de otros inhibidores de la proteasa. Estos datos indican que el índice de alteraciones de nacimiento no aumenta en comparación a los índices observados en los sistemas de vigilancia de alteraciones de nacimiento de la población general. Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Ritonavir interacción negativamente con los anticonceptivos orales (ACO). Por lo que, durante el tratamiento, deben utilizarse métodos anticonceptivos alternativos, eficaces y seguros.

Lactancia
Debido a la posibilidad de (1) transmitir el VIH (en lactantes VIH negativos), (2) desarrollar resistencia viral (en lactantes VIH-positivos) y (3) producirse reacciones adversas graves en el lactante, se debe aconsejar a las mujeres que no den el pecho a sus hijos si ellas reciben Virontar® N. Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

Darunavir: No se sabe si darunavir se excreta en la leche humana. Los estudios en ratas han demostrado que darunavir sí se excreta con la leche en esta especie y que en dosis altas (1.000 mg/kg/día) provoca toxicidad en la cría.

Ritonavir: Los limitados datos publicados indican que ritonavir está presente en la leche materna. No hay información sobre los efectos de ritonavir sobre la lactancia en lactantes o sobre los efectos del fármaco en la producción de leche.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de darunavir en combinación con ritonavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos pacientes describen mareos durante el tratamiento con regímenes que contienen darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, hecho que conviene tener en cuenta al valorar la capacidad de una persona para conducir o manejar maquinaria.

Empleo en ancianos
No hay suficiente información sobre pacientes de 65 años de edad para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes cuando reciben darunavir y/o ritonavir. En general, se debe tener precaución en la administración y monitoreo de darunavir y/o ritonavir en pacientes de edad avanzada, lo que refleja la mayor frecuencia de la disminución en la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con fármacos.

Insuficiencia hepática
Darunavir es principalmente metabolizado en el hígado. Los parámetros farmacocinéticos de darunavir en el estado estacionario fueron similares tras la administración de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en pacientes con función hepática normal, leve y moderada. Las concentraciones de ritonavir en estado estacionario en sujetos con insuficiencia hepática (400 mg dos veces al día, n=6) fue similar a aquellos sujetos control que recibieron dosis de 500 mg dos veces al día. Las exposiciones de ritonavir en el estado estacionario en sujetos con insuficiencia hepática moderada fueron de aproximadamente 40% menor que aquella en sujetos con función hepática normal. La unión a proteína no fue afectada de una manera estadísticamente significativa insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sin embargo, los médicos deben ser conscientes del potencial de concentraciones de ritonavir menores en pacientes con insuficiencia hepática moderada y deben monitorear la respuesta del paciente cuidadosamente. No se dispone de información sobre seguridad o farmacocinética respecto del uso de darunavir ni ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, ni darunavir ni ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y en pacientes con función hepática descompensada.

Coinfección virus Hepatitis B o Hepatitis C:
El estado de coinfección con el virus de la hepatitis B y/o C no tiene efecto aparente sobre la exposición a darunavir.

Insuficiencia renal
Los resultados de un estudio de equilibrio de masa con ¹⁴C-darunavir/ritonavir mostraron que aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada de darunavir se excreta en orina como droga inalterada. Debido a que darunavir y ritonavir se unen en gran medida a proteínas plasmáticas, es poco probable que sean eliminados significativamente por hemodilísis o diálisis peritoneal. La farmacocinética de darunavir no se ve afectada en sujetos infectados con HIV-1 con insuficiencia renal moderada (CLcr entre 30-60 mL/min, n=20). No hay información farmacocinética disponible en pacientes infectados con HIV-1 con insuficiencia renal severa o terminal.

Género
Se observó en estudios farmacocinéticos poblacionales una exposición promedio a darunavir en pacientes infectados con VIH-1 mayor en sujetos femeninos que masculinos. La diferencia no es clínicamente relevante en la farmacocinética de ritonavir ni de darunavir.

Raza
La raza no tiene efecto aparente sobre la exposición a darunavir y no se han identificado diferencias farmacocinéticas de ritonavir debido a la raza.

REACCIONES ADVERSAS
Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas se enumeran por categorías según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen a continuación: muy frecuente (≥ 1/100), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa
Categoría de frecuencias	
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Poco frecuente	herpes simple
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuente	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia
Rara	aumento del recuento de eosinófilos
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad
<i>Trastornos endocrinos</i>	
Poco frecuente	hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Frecuente	diabetes mellitus, hipertiglicidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Poco frecuente	gota, anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del apetito, poliipidias, aumento de la lactasa deshidrogenasa sérica
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuente	insomnio
Poco frecuente	depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido
Rara	estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuente	cefalea, neuropatía periférica, mareos
Poco frecuente	letargo, parestesia, hipostesia, dispeusia, trastorno de atención, alteración de la memoria, somnolencia
Rara	síncope, convulsión, aguesia, alteración del ritmo del sueño
<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuente	hiperemia conjuntival, xeroftalmia
Rara	alteración visual
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
Poco frecuente	vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Poco frecuente	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma,
Rara	taquicardia, infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	
Poco frecuente	hipertensión, rubor
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuente	disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
Rara	rinorrea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuente	diarrea
Frecuente	vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente	pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral
Rara	estomatitis, hematemesis, queratitis, labio seco, lengua saburral
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuente	aumento de la alanina aminotransferasa
Poco frecuente	hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, aumento de la transaminasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gammaglutamil transferasa
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuente	erupción (incluyendo macular, maculopapular, papular, erupción eritematosa y prurítica), prurito
Poco frecuente	angioedema, erupción generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de uña
Rara	DRESS: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesión en la piel, xeroderma
Frecuencia no conocida	neerolisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuente	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatinina
Rara	rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Poco frecuente	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, aumento de creatinina sérica, proteinuria, bilirrubinuria, disuria, nocturia, condición anormal de orinar frecuente