VIRONTAR N®
DARUNAVIR 800 mg.
RITONAVIR 100 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALITATIVA:
Cada comprimido recubierto contiene:
Darunavir 800 mg, Ritonavir 100 mg.
Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina PH 200, crospovidona, crospovidona micronizada, copovidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, hipromelosa 2910/5, polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio, lactosa monohidrato micronizada, laca indigotina E132 (33%), óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antiviral de uso sistémico.
Código ATC: J05AR

INDICACIONES:
Virontar N coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en:
- Pacientes adultos sin tratamiento antrirretroviral previo (naïve).
- Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir.

En pacientes adultos previamente tratados se deben consideran los siguientes puntos cuando se inicia la terapia con Virontar N:
- Historial de tratamiento y, cuando estén disponibles, las pruebas genotípicas o fenotípicas deben guiar el uso de Virontar N.
- El uso de otros agentes activos con Virontar N se asocia con una probabilidad mayor de respuesta al tratamiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:
Propiedades farmacodinámicas:
Mecanismo de acción:
Darunavir y ritonavir son inhibidores de la proteasa del VIH-1. Inhiben selectivamente el clivaje de las poliproteínas codificadas por el gen Gag-Pol del VIH en células infectadas evitando, de este modo, la formación de partículas infectantes maduras del virus.
Debido al potente efecto inhibidor que tiene ritonavir sobre la isoenzima CYP3A4 a la concentración de 100 mg, se usa como potenciador farmacocinético del darunavir para aumentar la exposición y prolongar la vida media plasmática del mismo.
Actividad antiviral in vitro:
Darunavir:
Darunavir exhibe actividad contra las cepas de laboratorio y los aislados clínicos de VIH-1 y cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T gravemente infectadas, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores promedio de CE_{50} que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml) . Darunavir demuestra actividad antiviral en cultivos celulares contra un amplio panel de aislamientos primarios grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y grupo O del VIH-1, con valores de CE_{50} que oscilan entre < 0,1 y 4,3 nM. El valor CE_{50} de darunavir aumenta mediante un factor promedio de 5,4 en presencia de suero humano. Darunavir no demuestra antagonismo en combinación con inhibidores de la proteasa (IP) como amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, o tipranavir, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) como abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) como delavirdina, rilpivirina, efavirenz, etravirina, o nevirapina, y el inhibidor de fusión enfuvirtida.
Ritonavir:
La actividad de ritonavir se evaluó en líneas de células linfoblastoides infectadas de forma aguda y en linfocitos de sangre periférica. La concentración del fármaco que inhibe el 50% del valor de la replicación viral (CE_{50}) varía de 3,8 a 153 nM dependiendo del VIH-1 aislado y las células empleadas. La CE_{50} promedio de los aislados clínicos es de 22 nM (n=13). En las células MT4, ritonavir demuestra efectos aditivos contra el VIH-1 en combinación con didanosina o zidovudina. Los estudios que miden la citotoxicidad de ritonavir en varias líneas celulares muestran que se requiere una concentración mayor a 20 μM para inhibir el crecimiento celular en un 50%, resultando en un índice terapéutico de cultivo celular de al menos 1.000.
Resistencia:
Darunavir:
El virus resistente a darunavir que se derivó en el cultivo celular a partir del VIH-1 de tipo salvaje tuvo una susceptibilidad disminuida a darunavir de entre 21 y 88 veces y albergó 2 a 4 de las siguientes sustituciones aminoacídicas S37D, R41R/T, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I, o I85V en la proteasa. La selección en el cultivo celular del VIH-1 resistente a darunavir, a partir de 9 cepas de VIH-1 que albergaban múltiples mutaciones asociadas a la resistencia a IP, resultó en la aparición general de 22 mutaciones en el gen de la proteasa, que codifican para sustituciones aminoacídicas L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S, y Q92R, de los cuales L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V, e I84V fueron los más prevalentes.
Estos virus resistentes a darunavir tuvieron al menos 8 sustituciones de la proteasa y exhibieron disminuciones de entre 50 y 641 veces en la susceptibilidad de darunavir con valores de CE_{50} finales que oscilaron entre 125 nM y 3461 nM.
Ritonavir:
Aislados de HIV-1 con susceptibilidad reducida a ritonavir han sido seleccionadas en cultivo celular. El análisis genotípico de estos aislamientos mostró mutaciones en el gen de proteasa de HIV-1 de las que derivan las siguientes sustituciones aminoacídicas: 184V, V82F, A71V y M461. Los cambios genotípicos y fenotípicos en los aislados de HIV-1 de los pacientes seleccionados tratados con ritonavir fueron monitoreados en ensayos de fase I/II por un período de 3 a 32 semanas. Las sustituciones asociadas con la proteasa viral de HIV-1 en aislados obtenidos de 43 pacientes parecieron ocurrieron en las posiciones V82A/F/T/S/, I54V, A71V/T y I36L, seguido de combinaciones de sustituciones en posiciones aminoacídicas especificas adicionales (M46I/L, K20R, I84V, L33F Y L90M). De 18 pacientes a quienes se les realizo el análisis fenotípico y genotípico sobre aislados de virus libres desde plasma, 12 mostraron reducción de susceptibilidad a ritonavir en cultivos celulares. Los 18 pacientes mostraron tener una o más sustituciones en al gen de la proteasa viral. La sustitución V82A/F pareció ser necesaria pero no suficiente para conferir resistencia fenotípica. La resistencia fenotípica se definió como una disminución mayor o igual a 5 veces de la sensibilidad viral en cultivos celulares desde el nivel basal.
Resistencia cruzada:
Se ha observado resistencia cruzada entre inhibidores de la proteasa.
Darunavir:
Darunavir presenta cambios menores a 10 veces en la susceptibilidad en el cultivo celular contra el 90% de los 3309 aislamientos clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y/o tipranavir mostrando que los virus resistentes a estos IP permanecen susceptibles a darunavir.
Los virus resistentes a darunavir, no fueron susceptibles a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir en el cultivo celular. Sin embargo, 6 de 9 virus resistentes a darunavir seleccionados en el cultivo celular a partir de los virus resistentes a IP, mostraron una magnitud de cambio en los valores de CE_{50} <3 para tipranavir, indicativo de una resistencia cruzada limitada entre darunavir y tipranavir. En los estudios TMC114-C213, TMC114-C202, y TMC114-C215, 34% (64/187) de los sujetos en el grupo de darunavir/ ritonavir cuyos aislados basales tuvieron una susceptibilidad reducida a tipranavir alcanzaron niveles séricos de ARN de VIH-1 < 50 copias/mL en la semana 96. De los virus aislados de los sujetos que experimentaron falla virológica con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (magnitud de cambio >7), el 41% permaneció susceptible a tipranavir y 10% fueron susceptibles a saquinavir mientras que menos del 2% fueron susceptibles a otros inhibidores de proteasa (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir o nelfinavir).
En el estudio TMC114-C214, las 7 fallas virológicas de darunavir/ritonavir con susceptibilidad reducida a darunavir fueron también resistentes a los IP aprobados amprenavir, atazanavir, lopinavir, indinavir, y nelfinavir. Seis de los 7 fueron resistentes a saquinavir y 5 fueron resistentes a tipranavir. Cuatro de estas fallas virológicas ya eran resistentes a IP en la admisión.
La resistencia cruzada entre darunavir e INTR, INNTR, inhibidores de fusión, antagonistas del co-receptor CCR5, o inhibidores de la integrasa es poco probable debido a que los objetivos virales son distintos.
Ritonavir:
Los aislados de HIV-1 obtenidos de 6 pacientes durante la terapia con ritonavir mostraron un descenso en la susceptibilidad a ritonavir en cultivos celulares pero no mostraron una disminución concordante en la susceptibilidad a saquinavir en cultivo celular cuando se los comparó con los aislados basales. Sin embargo, aislados de 2 de los 5 pacientes demostraron una susceptibilidad disminuida a indinavir en cultivo celular (8 veces). Aislados de 5 pacientes fueron también testeados por resistencia cruzada al amprenavir y nelfinavir; aislados de 3 pacientes tuvieron un descenso en la susceptibilidad a nelfinavir (6 a 14 veces) y ninguno a amprenavir.
La resistencia cruzada entre ritonavir e inhibidores de transcriptasa reversa es improbable debido a los diferentes blancos involucrados. Un aislado resistente a zidovudina testeado en un cultivo celular retuvo la susceptibilidad completa al ritonavir.
Análisis del resultado virológico y genotípico/fenotípico basal:
Los análisis genotípicos y/o fenotípicos del virus basal apuntan a determinar la susceptibilidad de darunavir antes del inicio de la terapia con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. El efecto del fenotipo y genotipo basal sobre la respuesta virológica a las 96 semanas fue analizado en pacientes ya tratados.
Se observó una disminución en las respuestas virológicas en sujetos con 5 o más sustituciones primarias asociadas a resistencia a IP (D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54L/M, L76V, V82A/f/l/s/t, I84V, N88S, L90M)

Tabla 1 - Respuesta a darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día por número basal de sustituciones asociadas a la resistencia a inhibidores de proteasas primarias

	Estudios TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215 < 50 copias/mL en la semana 96 N=439		
Sustituciones primarias para IP	**General**	**Enfuvirtida de Novo**	**Re-utilizado/sin Enfuvirtida**
Todos	44% (192/439)	54% (61/112)	40% (131/327)
0-4	50% (162/322)	58% (49/85)	48% (113/237)
5	22% (16/74)	47% (9/19)	13% (7/55)
≥6	9% (3/32)	17% (1/6)	8% (2/26)

La presencia en la admisión de dos o más de las sustituciones V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V se asoció con una disminución en la respuesta virológica a darunavir/ritonavir. En sujetos no tratados con enfuvirtida de novo, la proporción de sujetos que lograron una recarga viral < 50 copias de ARN de VIH plasmáticas/mL en la semana 96 fue de 59%, 29%, y 12% cuando el genotipo basal tenía 0-1, 2 y ≥3 de estas sustituciones, respectivamente.
El fenotipo basal de darunavir (cambio en la susceptibilidad con relación a la referencia) mostró ser un factor predictor del resultado virológico. Las tasas de respuesta evaluadas por el fenotipo basal de darunavir se muestran en la Tabla 2. Se proporcionan datos para brindar información a los médicos sobre la posibilidad de éxito virológico sobre la base de la susceptibilidad previa al tratamiento con darunavir.

Tabla 2 - Respuesta (< 50copias de ARN de VIH plasmáticas/mL en la semana 96) a darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día por fenotipo basal de darunavir y por el uso de Enfuvirtida: Análisis de pacientes ya tratados de los estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215

	Proporción de los sujetos con <50 copias/mL en semana 96 N=417		
Fenotipo basal de darunavir	**Todos**	**Enfuvirtida de Novo**	**Re-utilizado sin Enfuvirtida**
General	175/417 (42%)	61/112 (54%)	131/327 (40%)
0-7	148/270 (55%)	44/65 (68%)	104/205 (51%)
>7-20	16/53 (30%)	7/17 (41%)	9/36 (25%)
>20	11/94 (12%)	6/23 (26%)	5/71 (7%)

FARMACOCINÉTICA:
En adultos:
Darunavir es metabolizado principalmente por CYP3A. Ritonavir inhibe CYP3A, aumentando las concentraciones plasmáticas de darunavir. Por lo tanto, Virontar N contiene darunavir/ritonavir 800/100 mg para lograr la exposición suficiente de darunavir.
Absorción y biodisponibilidad:
Darunavir:
Darunavir dos veces al día, se absorbe tras la administración oral con un $T_{máx}$ de aproximadamente 2,5-4 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis simple de 600 mg de darunavir solo y tras la coadministración con 100 mg de ritonavir dos veces al día es de 37% y de 82%, respectivamente. Hay datos que sugieren que darunavir/ritonavir es un inhibidor de la glicoproteína-p transportadora (pgp).
Ritonavir:
La biodisponibilidad absoluta de ritonavir no ha sido determinada.
Efectos de los alimentos sobre la absorción oral:
Darunavir:
Cuando darunavir se coadministra con ritonavir y comida, la $C_{máx}$ y AUC, son aproximadamente 40% mayores en relación al estado de ayuno. Por lo tanto, darunavir debe tomarse siempre con comida. La exposición a darunavir es similar dentro del rango de las comidas estudiadas. El contenido calórico total de las distintas comidas que se evaluaron oscila desde 240 Kcal (12 mg de grasa) a 928 Kcal (56 mg de grasa).
Ritonavir:
Se observó un efecto de la alimentación para ritonavir. Los alimentos disminuyeron la biodisponibilidad de ritonavir cuando se administró a una dosis simple de 100 mg de ritonavir. Con alimentos de alto contenido graso (907 Kcal, 52 % grasa, 15 % proteínas, 33 % carbohidratos) se observó una disminución del 23 % del AUC media y una disminución del 23 % de la $C_{máx}$ media, en comparación con la condición de ayuno.
Con alimentos de contenido graso moderado, se observó una disminución del 21 % del AUC media y una disminución del 22 % de la $C_{máx}$ media, en comparación con la condición de ayuno.
Sin embargo, el tipo de alimento no cambió la biodisponibilidad del comprimido cuando se comparó entre alimentos de alto contenido graso con moderado contenido graso.
Distribución:
Darunavir se une aproximadamente en un 95% a las proteínas plasmáticas. Darunavir se une principalmente a la alfa 1-glicoproteína ácida.
Metabolismo:
Darunavir:
Darunavir experimenta principalmente el metabolismo oxidativo. Darunavir es ampliamente metabolizado por las enzimas CYP, principalmente por CYP3A. Existen al menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir en seres humanos, todos muestran actividad que es al menos 90% menor que la de darunavir contra el VIH-1de tipo salvaje.
Ritonavir:
Aproximadamente toda la radiactividad del plasma luego de una dosis oral simple de 600 mg de ^{14}C-ritonavir marcado fue atribuido a ritonavir inalterado. Cinco metabolitos de ritonavir han sido identificados en orina humana y heces. El metabolito de oxidación isopropiltiazol es el metabolito principal y su actividad antiviral es similar a la de la droga original; sin embargo, la concentración de este metabolito en plasma es baja. Los estudios *in vitro* que utilizaron microsomas hepáticos humanos demostraron que el citocromo P450 3A (CYP3A) es la isoforma principal involucrada en el metabolismo de ritonavir, aunque también contribuye CYP2D6 a la formación del metabolito isopropiltiazol.
Eliminación:
Darunavir:
Aproximadamente el 79,5% y 13,9% de una dosis simple de 400 mg de darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir se recupera en heces y orina, respectivamente. Darunavir inalterado constituyó aproximadamente el 41,2% y 7,7% de la dosis administrada en las heces y orina, respectivamente.
La vida media de eliminación de Virontar N es aproximadamente de 15 horas. Luego de la administración intravenosa, el clearance de darunavir, solo o con 100 mg de ritonavir dos veces al día, fue 32,8 L/h y 5,9 L/h, respectivamente.
Ritonavir:
En un estudio de 5 sujetos que recibieron una dosis de 600 mg de ritonavir radiomarcada en solución oral, 11, 3 ± 2,8% de la dosis fue excretada en orina, con 3,5 ± 1,8% de la dosis excretada como droga original inalterada. En ese estudio 86,4 ± 2,9% de la dosis fue excretada en las heces mientras que 33, 8 ± 10,8% de la dosis fue excretada como droga original inalterada. Cuando se dio múltiple dosis, la acumulación de ritonavir es menor que la prevista a partir de una dosis única posiblemente debido a un aumento del clearance tiempo y dosis-dependiente.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:
Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve):
La dosis recomendada es un comprimido recubierto de Virontar N (darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg) una vez al día administrado con alimento.
Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo:
En pacientes previamente tratados con tratamiento antirretroviral sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir* puede usarse un comprimido recubierto de Virontar N una vez al día administrado con alimento.
*V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V y L89V
Para los pacientes con tratamiento antirretroviral previo se recomienda realizar pruebas genotípicas.
Pacientes con insuficiencia hepática:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay información disponible sobre el uso de Virontar N cuando se coadministra a pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, no se recomienda el uso de Virontar N en pacientes con insuficiencia hepática severa.

CONTRAINDICACIONES:
Virontar N está contraindicado en aquellos pacientes que tengan una hipersensibilidad conocida (ej.: necrólisis epidérmica tóxica o Síndrome de Stevens-Johnson) a darunavir, ritonavir o a alguno de sus ingredientes. La coadministración con varias clases de drogas (incluyendo hipnóticos sedantes, antiarrítmicos o preparaciones de alcaloides derivados de ergot) está contraindicada y puede desencadenar en eventos adversos potencialmente graves o amenazantes para la vida debido a posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de estas drogas. Asimismo voriconazol y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) son excepciones en las que la coadministración de ritonavir junto con voriconazol resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la coadministración de ritonavir con la Hierba de San Juan puede resultar en disminución de las concentraciones plasmáticas de ritonavir.
Está contraindicada la coadministración de Virontar N con drogas cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3A y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas estén asociadas con eventos serios o amenazantes para la vida (estrecho índice terapéutico).
Estas drogas y otras drogas contraindicadas (que pueden llevar a una reducción de la eficacia de darunavir) se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3 - Drogas que están contraindicadas con Darunavir/Ritonavir

Clase de droga	Drogas dentro de la clase que están contraindicadas con Darunavir /ritonavir	Comentario clínico
Antagonistas de alfa 1 adrenorreceptores	Alfuzosina clorhidrato	Potenciales reacciones serias y/o mortales tal como hipotensión.
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina	Potencial de arritmias cardíacas.
Antifúngicos	Voriconazol	La coadministración de voriconazol con ritonavir 400 mg cada 12 horas disminuye significativamente las concentraciones de voriconazol plasmático y puede llevar a pérdida de la respuesta antifúngica. Voriconazol está contraindicado con dosis de ritonavir de 400 mg cada 12 horas o mayor.
Derivados de Ergot	Dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, ergotamina	Potenciales eventos graves y/o mortales tales como toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluyendo el sistema nervioso central.
Agente de movilidad gastrointestinal	Cisaprida	Potenciales reacciones serias y/o mortales tales como arritmias cardíacas.
Neurolépticos	Pimozida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arritmias cardíacas.
Sedantes/hipnóticos	Midazolam oral, Triazolam	Midazolam administrado oralmente y triazolam son ampliamente metabolizados por CYP3A. La coadministración de triazolam o midazolam administrado oralmente con Virontar N puede causar grandes aumentos en las concentraciones de benzodiacepinas. Potenciales eventos serios y/o mortales tales como sedación prolongada o depresión respiratoria.
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	Pacientes que toman Virontar N no deben usar productos que contengan hierba de San Juan porque la coadministración puede resultar en la reducción de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. Esto puede llevar a una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a ritonavir y darunavir.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Potenciales reacciones serias tales como miopatía incluyendo rabdomiólisis.
Antimicobacterianos	Rifampicina	Rifampicina es un inductor potente del metabolismo de CYP450. Virontar N no debe ser usado en combinación con rifampicina, debido a que puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede causar una pérdida del efecto terapéutico de Virontar N.
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil cuando es usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)	No se ha establecido una dosis segura y efectiva para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Hay un riesgo incrementado para eventos adversos asociados con sildenafil que incluyen trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope.

ADVERTENCIAS
General:
Para alcanzar el efecto antiviral deseado, Virontar N debe administrarse con comida. La falta de administración de Virontar N con comida puede resultar en una pérdida de eficacia del darunavir.
Hepatotoxicidad:
Hepatitis inducida por drogas (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) ha sido reportada con Virontar N.
Se han reportado aumentos de las transaminasas hepáticas que excedieron 5 veces el valor límite superior, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que recibieron ritonavir solo o en combinación con otras drogas antirretrovirales. También puede existir un riesgo aumentado de incrementos de las transaminasas en pacientes con hepatitis B o C subyacente. Por lo tanto se debe tener cuidado cuando se administra ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o hepatitis. Los pacientes con disfunción hepática existente, incluyendo hepatitis crónica activa B o C, tienen un mayor riesgo de desarrollar anormalidades en la función hepática incluyendo eventos adversos hepáticos severos.
Se han reportado casos postmarketing de disfunciones hepáticas, que incluyeron algunas muertes. Estas, generalmente han ocurrido en pacientes con HIV-1 avanzado que tomaban múltiples medicaciones concomitantes, con comorbilidades como hepatitis B o C, y/o desarrollo del síndrome de reconstitución inmune. Una relación causal con la terapia de darunavir /ritonavir no ha sido establecida.
Deben realizarse pruebas de laboratorio apropiadas antes de comenzar la terapia con darunavir /ritonavir y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Se debe considerar aumentar el monitoreo de AST/ALT en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que tienen las transaminasas elevadas antes de comenzar con el tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con darunavir /ritonavir.
En caso de evidencias de insuficiencia hepática nueva o empeorada (incluyendo elevación clínicamente significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, nausea, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes tratados con Virontar N debe considerarse rápidamente la interrupción o discontinuación del tratamiento.
Pancreatitis:
Se ha observado pancreatitis en pacientes en terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. En algunos casos, se observaron muertes. Los pacientes con enfermedad de HIV-1 avanzada pueden tener un riesgo aumentado de triglicéridos elevados y pancreatitis. La pancreatitis debe ser considerada si aparecen síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o anormalidades en los valores de laboratorio (tales como aumento en los valores de lipasa o amilasa séricas) que sugieren pancreatitis. Los pacientes que muestran estos signos o síntomas deben ser evaluados y la terapia con ritonavir debe ser discontinuada si se diagnostica pancreatitis.
Reacciones alérgicas/hipersensibilidad:
Cuando se administró ritonavir, se reportaron reacciones alérgicas que incluyeron urticaria, erupciones de la piel leves, broncoespasmo y angioedema. También se reportaron casos de anafilaxia, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Se debe discontinuar el tratamiento si se desarrollan reacciones graves.
Prolongación del intervalo PR:
Ritonavir prolonga el intervalo PR en algunos pacientes. Se han reportado casos postmarketing de bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado.
Ritonavir debe usarse con cuidado en pacientes con enfermedades cardiacas estructurales subyacentes, trastornos preexistentes del sistema de la conducción, enfermedad cardiaca isquémica, cardiomiopatía ya que estos pacientes pueden tener un alto riesgo de desarrollar trastornos de la conducción cardíaca.
No ha sido evaluado el impacto sobre el intervalo PR de la coadministración de ritonavir con otras drogas que prolongan el intervalo PR (que incluyen bloqueantes de canales de calcio, bloqueantes beta adrenérgicos, digoxina y atazanavir). En consecuencia, se debe tener cuidado al administrar ritonavir con estas drogas, particularmente las metabolizadas por el CYP3A. Se recomienda el monitoreo clínico.
Trastornos lipídicos:
El tratamiento con ritonavir solo o en combinación con saquinavir resultó en un aumento sustancial en la concentración de colesterol total y triglicéridos. Se deben realizar controles de triglicéridos y colesterol previamente al inicio con terapia que incluya ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben ser manejados como se considere clínicamente apropiado, tomando en cuenta cualquier interacción medicamentosa potencial con ritonavir e inhibidores de HMG CoA reductasa.
Reacciones cutáneas severas:
Se han reportado reacciones cutáneas severas acompañadas por fiebre y/o elevación de las transaminasas en el 0.4% de los pacientes. El síndrome de Stevens-Johnson se reportó rara vez (menos del 0.1%). Durante la experiencia post-marketing se ha reportado necrólisis epidérmica toxica, dermatitis medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantemática aguda generalizada. Discontinuar inmediatamente Virontar N si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas severas. Estas pueden incluir pero no están limitadas a rash severo o rash acompañado con fiebre, malestar, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.
Rash (en todos sus grados, independientemente de su causalidad) apareció en el 10,3% de los pacientes tratados con Virontar N. El rash fue en su mayoría de leve a moderado, generalmente ocurriendo durante las primeras 4 semanas de tratamiento y resuelto con la administración continuada. La tasa de discontinuación debido a rash fue del 0.5%.
El rash ocurrió más comúnmente en pacientes tratados previamente con regímenes que contenían darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes que recibían darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir/ritonavir. Sin embargo, el rash que se consideró relacionado con la droga se produjo en tasas similares para los tres grupos. Estos rashes fueron de leves a moderados y no limitaron la terapia; no hubo discontinuaciones debido a la aparición de rash.
Alergia a las Sulfas:
Darunavir contiene un resto sulfonamida en su estructura, por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con alergia a las sulfonamidas. En estudios clínicos con darunavir/ ritonavir, la incidencia y severidad del rash fueron similares en sujetos con y sin antecedentes de alergia a las sulfonamidas.
Diabetes Mellitus/ hiperglucemia:
Se han reportado casos nuevos o exacerbación de diabetes mellitus preexistente, e hiperglucemia durante la farmacovigilancia en pacientes infectados con HIV-1 que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa (IP). Algunos pacientes requirieron la iniciación o ajuste de dosis de insulina o agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, ocurrió cetoacidosis diabética. En algunos pacientes que discontinuaron la terapia con IP, la hiperglicemia persistió. Debido a que estos eventos han sido reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no se pueden realizar estimaciones de la frecuencia y no se han establecido relaciones causales entre la terapia con IP y estos eventos.
Redistribución de la grasa corporal:
Se ha observado redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica o facial, agrandamiento de mamas y apariencia cushingoide en pacientes que recibían terapia antirretroviral. Actualmente se desconoce el mecanismo de estos eventos y las consecuencias a largo plazo. No se ha establecido una relación causal.
Síndrome de reconstitución inmune:
Se reportó síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados con HIV-1 tratados con terapia antirretroviral combinada que incluye darunavir y ritonavir. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes que responden a la terapia pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones residuales u oportunistas (tales como infección con *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, y tuberculosis), que pueden requerir posterior evaluación y tratamiento.
Trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis, y síndrome de Guillain-Barré) también han sido reportados en la instalación de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento.
Hemofilia:
Ha habido reportes de aumento de hemorragias, incluyendo algunos hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes, se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, el tratamiento con los inhibidores de proteasa se continuó o se reinició si el tratamiento había sido discontinuado. No ha establecido una relación causal entre la terapia con el inhibidor de proteasa y estos episodios.
Resistencia/Resistencia cruzada:
El potencial de resistencia cruzada del VIH entre los inhibidores de la proteasa no ha sido plenamente estudiado en pacientes tratados con darunavir/ritonavir, por lo tanto, se desconoce el efecto que tendrá el tratamiento con Virontar N sobre la actividad de los inhibidores de proteasa administrados posteriormente.
Ensayos de laboratorios:
Se observó que ritonavir aumenta triglicéridos, colesterol, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, CPK y acido úrico. El control de laboratorio debe ser realizado previamente al inicio de la terapia con ritonavir y en intervalos periódicos o si aparecen signos o síntomas clínicos durante la terapia.

PRECAUCIONES:
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
Al iniciar el tratamiento con Virontar N en pacientes que toman medicamentos que son metabolizados por CYP3A o al iniciar tratamiento con medicamentos metabolizados por CYP3A que toman Virontar N puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambas medicaciones. Este aumento concomitante de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos puede resultar en un aumento o prolongación de los efectos terapéuticos o adversos, que desencadenan eventos severos, amenazantes para la vida o mortales. Las potenciales interacciones medicamentosas deben ser consideradas previo o durante el tratamiento con Virontar N.
Ver la *Tabla 3* para obtener una lista de medicamentos que están contraindicados para el uso con Virontar N debido a eventos adversos potencialmente mortales, interacciones medicamentosas significativas, o pérdida del efecto terapéutico de darunavir.
Darunavir:
Darunavir coadministrado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. La coadministración de darunavir y ritonavir con otras drogas metabolizadas principalmente por CYP3A y CYP2D6 puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichas drogas, lo que puede resultar en un aumento o prolongación del efecto terapéutico y eventos adversos.
Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Es de esperar que las drogas que inducen la actividad de CYP3A aumenten el clearance de darunavir y ritonavir, resultando en una disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. La coadministración de darunavir y ritonavir y otras drogas que inhiben CYP3A pueden disminuir el clearance de darunavir y ritonavir resultando en un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir.

Tabla 4 – Interacciones de drogas establecidas y potencialmente significativas

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de darunavir o droga concomitante	Comentario clínico
Agentes antirretrovirales HIV-1: Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR)		
Didanosina	↔ darunavir ↔didanosina	Didanosina debe ser administrada una hora antes o dos horas después de darunavir/ritonavir (que son administradas con comida)
Agentes antirretrovirales HIV-1: Inhibidores de Proteasa (IP)		
Indinavir	↑ darunavir ↑ Indinavir	La dosis apropiada de indinavir en combinación con darunavir/ritonavir no ha sido establecida.
Lopinavir/Ritonavir	↓darunavir ↔ lopinavir	Dosis apropiadas de la combinación no han sido establecidas. Por lo tanto, no está recomendada la coadministración de lopinavir/ritonavir y darunavir/ritonavir.
Saquinavir	↓ darunavir ↔ saquinavir	Dosis apropiadas de la combinación no han sido establecidas. Por lo tanto, no está recomendada la coadministración de saquinavir y darunavir/ritonavir.
Agentes antirretrovirales HIV-1:Antagonistas del co-receptor CCR5		
Maraviroc	↑maraviroc	Se incrementa la concentración de maraviroc cuando es coadministrado con darunavir/ritonavir. Cuando se usa en combinación con darunavir/ritonavir, la dosis de maraviroc debería ser 150 mg dos veces al día.
Otras drogas		
Antiarrítmicos: bepridil, lidocaína (sistémica), quinidina, amiodarona, flecainida, propafenona Digoxina	↑ antiarrítmicos ↑digoxina	Las concentraciones de estas drogas pueden ser incrementadas cuando son coadministradas con darunavir/ritonavir. Se recomienda precaución y monitoreo de la concentración terapéutica, si está disponible se recomienda para los antiarrítmicos cuando son coadministrados con darunavir/ritonavir. Inicialmente, se debe prescribir la dosis más baja de digoxina. La concentración plasmática de digoxina debe ser monitoreada y usada para la valoración de la dosis y así poder obtener el efecto clínico deseado.
Antibacterianos: claritromicina	↔ darunavir ↑claritromicina	No se requieren ajustes de dosis de la combinación para aquellos pacientes con función renal normal. Para los pacientes con insuficiencia renal, los siguientes ajustes de dosis deben ser considerados: - Para pacientes con Clcr de 30-60 ml/min, la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 50%. - Para pacientes con Clcr < 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 75%.
Anticoagulante: Warfarina	↓ warfarina ↔ darunavir	La concentración de warfarina disminuye cuando es coadministrada con darunavir/ritonavir. Se recomienda monitorear el Radio Internacional Normalizado (RIN) cuando la warfarina es coadministrada con darunavir/ ritonavir.
Anticonvulsivante: carbamazepina	↔ darunavir ↑ carbamazepina	La dosis de darunavir/ritonavir o carbamazepina no necesita un ajuste de dosis cuando se inicia la coadministración con darunavir/ritonavir y carbamazepina. El monitoreo clínico de las concentraciones de carbamazepina y la valoración de la dosis es recomendada para alcanzar la respuesta clínica deseada.
Anticonvulsivante: Fenobarbital, fenitoína	↔ darunavir ↓ fenitoína ↓ fenobarbital	La coadministración de darunavir/ritonavir puede causar la disminución de las concentraciones de fenitoína y fenobarbital en el estado estacionario. Los niveles de fenitoína y fenobarbital deben ser monitoreados cuando se coadministran con darunavir/ritonavir.
Antidepresivos: trazodona, desipramina	↑ trazodona ↑ desipramina	El uso concomitante de trazodona o desipramina y darunavir/ritonavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de trazodona o desipramina que llevan a reacciones adversas tales como náuseas, mareos, hipotensión y síncopes. Si trazodona o desipramina se usa con darunavir/ritonavir, la combinación debe usarse con precaución, y una dosis más baja de trazodona y desipramina debe ser considerada.
Antimicóticos: ketoconazol, itraconazol, voriconazol.	↑ketoconazol ↑darunavir ↑itraconazol (no estudiado) ↓ variconazol (no estudiado)	Ketoconazol e itraconazol son potentes inhibidores y sustratos de CYP3A. El uso sistémico concomitante de ketoconazol, itraconazol, y darunavir/ritonavir puede aumentar la concentración plasmática de darunavir. La concentración plasmática de ketoconazol o itraconazol puede aumentar en presencia de darunavir/ritonavir. Cuando se requiere la coadministración, la dosis diaria de ketoconazol o itraconazol no debe exceder los 200 mg. La concentración plasmática de voriconazol puede disminuir en presencia de darunavir/ritonavir. Voriconazol no debe ser administrada en pacientes que reciben darunavir/ritonavir, excepto que una evalución de la relación riesgo/beneficio justifique el uso de voriconazol.
Tratamiento de la gota: colchicina	↑colchicina	<u>Tratamiento de crisis de la gota- Coadministración de colchicina en pacientes con darunavir/ritonavir</u>: 0,6 mg (1 comprimido), seguido una hora después de 0,3 mg (medio comprimido). <u>Profilaxis de crisis de la gota- Coadministración de colchicina en pacientes con darunavir/ritonavir:</u> Si el régimen original era 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen original era 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg día de por medio. <u>Tratamiento de la fiebre Mediterránea familiar - Coadministración de colchicina en pacientes con darunavir/ritonavir:</u> Dosis máxima diaria de 0,6 mg (pueden tomarse 0,3 mg dos veces al día). No debe coadministrarse colchicina con darunavir/ ritonavir en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
Antimaláricos: artemeter/ lumefantrina	↓artemeter ↓dihidroartemisinina ↑ lumefantrina ↔ darunavir	La combinación de darunavir y artemeter/ lumefantrina puede ser usada sin ajustes de dosis. Sin embargo, la combinación debe ser usada con prcaución debido a que el aumento de la exposición a lumefantrina puede aumentar el riesgo de la prolongación de QT.
Antimicobacteriano: rifabutina	↑ darunavir ↑ rifabutina ↑ 25-O-desacetil-rifabutina	La reducción de dosis de rifabutina en al menos un 75% de la dosis usual (300 mg una vez al día) es recomendada (por ejemplo: una dosis máxima de 150 mg día de por medio. Un mayor seguimiento de los eventos adversos se justifica en pacientes que reciben esta combinación y una mayor reducción de la dosis de rifabutina puede ser necesaria.
β- bloqueantes: Metoprolol, Timolol	↑ β-bloqueantes	Se debe tener precaución y se recomienda realizar monitoreo clínico de los pacientes. Puede ser necesaria una disminución de la dosis de los β-bloqueantes cuando se coadministran con darunavir/ritonavir.
Bloqueantes de canales de calcio: felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ bloqueantes de canales de calcio	Las concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de canales de calcio pueden aumentar cuando son coadministrados con darunavir/ritonavir. Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes.
Corticoesteroide Sistémico: dexametasona	↓darunavir	La dexametasona sistémica induce a CYP3A y puede por lo tanto disminuir la concentración plasmática de darunavir. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico de darunavir.
Corticoesteroide: Inhalatorio/Intranasal: fluticasona	↑ fluticasona	El uso concomitante de fluticasona inhalatoria y darunavir/ritonavir puede aumentar la concentración plasmática de fluticasona. Deben considerarse las alternativas, particularmente para usos a largo plazo.
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentan	↑ bosentan	<u>Coadministración de bosentan en pacientes con darunavir/ritonavir:</u> En pacientes que han recibido darunavir/ritonavir por al menos 10 días, empezar con bosertan a una dosis de 62,5 mg una vez al día o día de por medio basado en la tolerabilidad individual. <u>Coadministración de darunavir/ritonavir en pacientes con bosentan:</u> Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas previas al inicio con darunavir/ritonavir. Luego de al menos 10 días del inicio de darunavir/ritonavir, reiniciar bosentan a una dosis de 62,5 mg una vez al día o día de por medio en base a la tolerabilidad individual.
Agentes de acción directa sobre el virus de la hepatitis C: Inhibidores de proteasa NS3-4A: boceprevir telaprevir	↓ darunavir ↓ boceprevir ↓ telaprevir	La administración concomitante de darunavir/ritonavir y boceprevir o telaprevir resulta en una reducción de la exposición a darunavir y boceprevir o telaprevir en el estado estacionario. No se recomienda la coadministración de boceprevir o telaprevir y darunavir/ritonavir
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina	↑ pravastatina ↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Valorar las dosis de atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina cuidadosamente y usar la dosis más baja necesaria mientras se monitorea por seguridad. No exceder la dosis de atorvastatina de 20 mg/día.
Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	↑ inmunosupresores	Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus, o sirolimus pueden aumentar cuando son coadministrados con darunavir/ritonavir. Se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica de agentes inmunosupresores cuando son coadministrados con darunavir/ritonavir.
Agonistas β inahalatorios: salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la administración simultánea de salmeterol y darunavir/ritonavir. La combinación puede resultar en un aumento de eventos adversos cadiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prologacion de QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Analgésicos narcóticos/Tratamiento de la dependencia opioide: metadona, buprenorfina, buprenorfina/naloxona	↓ metadona ↔buprenorfina, naloxona ↑ norbuprenorfina (metabolito)	No se requieren ajustes de dosis de metadona cuando se inicia la coadministración de darunavir/ritonavir. Sin embargo, se recomienda el monitoreo clínico y la dosis de metadona durante la terapia de mantenimiento puede necesitar ser ajustada en algunos pacientes. No se requiere ajuste de dosis para buprenorfina o buprenorfina/naloxona cuando es coadministrado con darunavir/ritonavir. Se recomienda el monitoreo clínico cuando darunavir/ritonavir se coadministra con buprenorfina o buprenorfina/naloxona.
Neurolépticos: risperidona, tioridazina	↑ neurolépticos	Una disminución de la dosis puede ser necesaria cuando se coadministran neurolépticos con darunvir/ritonavir
Anticonceptivos orales/ estrógeno: etinilestradiol, noretindrona	↓ etinilestradiol ↓ noretindrona	La concentración plasmática de etinilestradiol disminuye debido a la inducción de su metabolismo por ritonavir Se recomiendan métodos alternativos de anticoncepción no hormonales.
Inhibidores de PDE-5: sildenafil, vardenafil, tadalafilo	↑ inhibidores de PDE-5 (sólo el uso de sildenafil a dosis para el tratamiento de disfunción eréctil ha sido estudiado con darunavir/ ritonavir)	La coadministración con darunavir/ritonavir puede resultar en un aumento de eventos adversos asociados a inhibidores de PDE-5, incluyendo hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo. Uso de inhibidores de PDE-5 para la hipertensión pulmonar arterial (HPA): - El uso de sildenafil está contraindicado cuando es usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmnar - Los siguientes ajustes de dosis son recomendados para el uso de tadalafilo con darunavir/ritonavir: <u>Coadministración de tadalafilo en pacientes con darunavir/ritonavir</u>: En pacientes que reciben darunavir/ritonavir durante al menos una semana, deben empezar con una dosis de tadalafilo de 20 mg una vez al día.Aumentar la dosis a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. <u>Coadministración de darunavir/ritonavir en pacientes con tadalafilo</u>: Evitar el uso de tadalafilo durante el inicio del tratamiento con darunavir/ritonavir Suspender el consumo de tadalafilo por lo menos 24 horas antes de iniciar con darunavir/ritonavir. Luego de al menos una semana posterior de iniciar con darunavir/ritonavir, reiniciar con tadalafilo a una dosis de 20 mg una vez al día.Aumentar la dosis a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. <u>Uso de inhibidores de PDE-5 para la disfunción eréctil</u>: Sildenafil en una única dosis sin exceder la dosis de 25 mg en 48 horas, vardenafil en una única dosis sin exceder la dosis de 2,5 mg en 72 horas, o tadalafilo en una única dosis sin exceder la dosis de 10 mg en 72 horas, puede ser usado con un aumento del monitoreo de los eventos adversos asociados a inhibidores de PDE-5.
Inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (ISRS): sertralina, paroxetina	↔ darunavir ↓ sertralina ↓ paroxetina	Si sertralina o paroxetina es coadministrada con darunavir/ritonavir, el enfoque recomendado es un cuidadoso ajuste de dosis de los ISRS en base a una valoración clínica de la respuesta antidepresiva. En los pacientes que reciben una dosis estable de sertralina o paroxetina y que empiezan un tratamiento simultáneo con darunavir/ ritonavir debe monitorearse la respuesta antidepresiva.

Sedantes/Hipnóticos: midazolam parenteral	↑ midazolam	El uso concomitante de midazolam parenteral con darunavir/ritonavir puede aumentar la concentración plasmática de midazolam. La coadministración se debe hacer en un entorno que garantice una estrecha monitorización clínica y el tratamiento médico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Una reducción de la dosis de midazolam debe ser considerada, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam. La coadministración de midazolam oral con darunavir/ritonavir está contraindicada.

Otros Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTRs):
Sobre la base de las diferentes vías de eliminación de los otros INTRs (zidovudina, zalcitabina, emtricitabina, staduvina, lamivudina, y abacavir) que se excretan principalmente por vía renal, no se esperan interacciones medicamentosas para estas drogas y darunavir/ritonavir.
Otros IPs:
La coadministración da darunavir/ritonavir y los inhibidores de proteasa distintos de lopinavir/ritonavir, saquinavir, atazanavir e indinavir no ha sido estudiada. Por lo tanto, dicha coadministración no está recomendada.
Inhibidores de la transferencia de cadena de la integrasa:
En base a los datos farmacocinéticos de referencias bibliográficas, no se observaron cambios clínicamente significativos en las concentraciones de darunavir ni disminución de las concentraciones de darunavir con el uso concomitante de raltegravir. La posible disminución de las concentraciones de darunavir no parece ser clínicamente relevante.
Darunavir/ritonavir y raltegravir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Ritonavir:
Ritonavir es un inhibidor del citocromo P450 3A (CYP3A4) y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de drogas que son metabolizadas principalmente por CYP3A4. Aquellos medicamentos que son extensivamente metabolizados por CYP3A4 y que tienen un importante metabolismo de primer paso son los más susceptibles de tener una mayor biodisponibilidad (3 veces más) cuando son administrados con ritonavir. Por lo tanto, la coadministración de ritonavir con drogas altamente dependientes de CYP3A4 y cuyas elevadas concentraciones plasmáticas están asociadas con eventos adversos graves y/o amenazantes para la vida está contraindicada. La coadministración con otros sustratos de CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo adicional como se observa en la tabla siguiente.
Ritonavir es también, en menor medida, un inhibidor de CYP2D6. La coadministración de drogas que son sustratos de CYP2D6 con ritonavir puede resultar en un aumento (> 2 veces) de la biodisponibilidad de las otras drogas, requiriendo posiblemente una reducción proporcional de la dosis. Ritonavir también parece inducir CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6, así como a otras enzimas, incluyendo la glucuronosil transferasa.
La tabla siguiente provee una lista de interacciones medicamentosas establecidas o aquellas interacciones clínicas que son potencialmente significativas. La alteración en la dosis o régimen puede ser recomendada en base a los estudios de interacciones de drogas o interacción predicha.

Tabla 5 – Interacciones de drogas establecidas y potencialmente significativa

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Antirretrovirales		
Inhibidor de proteasa de HIV-1: atazanavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de atazanavir y ritonavir. ↑atazanavir (↑AUC, ↑$C_{\text{máx}}$, ↑C_{min})	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir alcanzadas con atazanavir 300 mg una vez al día y ritonavir 100 mg una vez al día son mayores que las alcanzadas con atazanavir 400 mg una vez al día.
Inhibidor de proteasa de HIV-1: fosamprenavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de ritonavir. ↑amprenavir (↑$C_{\text{máx}}$, ↑C_{min})	
Inhibidor de proteasa de HIV-1: indinavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de indinavir y ritonavir. ↑ indinavir (↔ AUC, ↓$C_{\text{máx}}$, ↑ C_{min})	Se observaron alteraciones en las concentraciones cuando se coadministraron dosis reducidas de indinavir con ritonavir. No se ha establecido dosis apropiadas para esta combinación, respecto de la eficacia y seguridad.
Inhibidor de proteasa de HIV-1: saquinavir	Cuando se coadministran con dosis reducidas de ritonavir. ↑ saquinavir (↑AUC, ↑$C_{\text{máx}}$, ↑C_{min})	Saquinavir y ritonavir no deben administrarse juntas con rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad grave (que se presenta como aumento de transaminasas hepáticas) si las 3 drogas se administran juntas.
Inhibidor de proteasa de HIV-1: tipranavir	Cuando se coadministran con dosis reducidas de ritonavir. ↑ tipranavir (↑AUC, ↑$C_{\text{máx}}$, ↑C_{min})	Se reportaron hepatitis clínicas y descompensación hepática que incluyeron algunas muertes. Todos los pacientes deben ser seguidos estrechamente con monitoreo clínico y de laboratorio, especialmente aquellos con hepatitis crónica B o coinfección C, debido a que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad. Los test de función hepática deben ser realizados previamente al inicio de la terapia con tipranavir/ritonavir, y frecuentemente a través de la duración del tratamiento.
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: delarvidina	↑ritonavir (↑AUC, ↑$C_{\text{máx}}$, C_{min})	No se han establecido dosis apropiadas de esta combinación respecto a la seguridad y eficacia.
Antagonista de CCR5 de HIV-1: maraviroc	↑maraviroc	La administración concurrente de maraviroc con ritonavir aumenta el nivel plasmático de maraviroc.
Inhibidor de integrasa: raltegravir	↓raltegravir	Los efectos de ritonavir sobre raltegravir con regímenes de dosis superiores a ritonavir 100 mg dos veces al día no han sido evaluados, sin embargo las concentraciones de raltegravir pueden disminuir con la coadministración.
Otras drogas		
Analgésicos, narcóticos: tramadol, propoxifeno		Cuando se administra con ritonavir puede necesitarse una disminución de dosis.
Anestésico: meperidina	↓meperidina ↑normeperidina (metabolito)	No se recomienda el aumento de la dosis y el uso a largo plazo de meperidina con ritonavir debido a las concentraciones aumentadas del metabolito normeperidina que tiene tanto actividad analgésica como actividad estimulante del SNC (por ej. convulsiones).
Antiarritmicos: disopiramida, lidocaína, mexiletina	↑antiarrítmicos	Se debe tener cuidado y se debe monitorear la concentración terapéutica de estas drogas cuando se coadministran con ritonavir.
Drogas oncológicas: dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	↑drogas oncológicas	Las concentraciones de estas drogas pueden aumentar cuando se coadministran con ritonavir resultando en un potencial aumento de eventos adversos generalmente asociados con estas drogas. Para vincristina y vinblastina, se debe tener cuidado de retener temporariamente el ritonavir que contiene el régimen antirretroviral en pacientes que desarrollan efectos adversos hematológicos o gastrointestinales significativos en forma concurrentemente con vincristina o vinblastina. Los médicos deben advertir que si el ritonavir es suspendido durante un periodo prolongado, se debe considerar alterar el régimen para no incluir un inhibidor de P-gp o CYP3A para controlar la carga viral de HIV-1. Un descenso en la dosis o ajuste del intervalo de dosis de nilotinib y dasatinib puede ser necesario para pacientes que requieren la coadministración con inhibidores CYP3A4 como ritonavir.
Anticoagulante: warfarina	↓R-warfarina ↓ ↑S-warfarina	Se indica un monitoreo inicial frecuente del RIN durante la coadministración de ritonavir con warfarina.
Anticoagulante: rivaroxaban	↑rivaroxaban	Evitar el uso concomitante de rivaroxaban y ritonavir. La coadministración de ritonavir y rivaroxaban resulta en una concentración aumentada de rivaroxaban que puede llevar a un aumento en el sangrado.
Anticonvulsivantes: carbamazepina, clonazepam, etosuximida	↑anticonvulsivantes	Usar con cuidado. Puede necesitarse una disminución de la dosis de estas drogas cuando se coadministra con ritonavir y se recomienda monitorear la concentración terapéutica para estos anticonvulsivantes.
Anticonvulsivantes: divalproex, lamotrigina, fenitoína	↑anticonvulsivantes	Usar con cuidado. Puede necesitarse un aumento en la dosis de estas drogas cuando se coadministra con ritonavir y se recomienda monitorear sus concentraciones terapéuticas.
Antidepresivos: nefazodona, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina, paroxetina tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina	↑antidepresivos	Puede requerirse una disminución de la dosis de estas drogas cuando se coadministran con ritonavir.
Antidepresivos: bupropion	↓bupropion, ↓metabolito activo, hidroxibupropion	Administración concurrente de bupropion con ritonavir puede disminuir los niveles de plasma tanto de bupropion como de su metabolito activo (hidroxibupropion). Los pacientes que reciben ritonavir y bupropion concurrentemente deben ser monitoreados por una adecuada respuesta clínica a bupropion.
Antidepresivo: desipramina	↑desipramina	Se recomienda reducción de dosis y monitoreo de la concentración de desipramina.
Antidepresivo: trazodona	↑trazodona	El uso concomitante con ritonavir, aumenta la concentración plasmática de trazodona. Luego de la administración de trazodona con ritonavir se observaron eventos adversos de nausea, mareo, hipotensión y sincope. Si se usa trazodona con un inhibidor de CYP3A4 como ritonavir, la combinación debe ser usada con cuidado y debe considerarse una menor dosis de trazodona.
Antiemético: dronabinol	↑dronabinol	Puede requerirse disminuir la dosis de dronabinol cuando se administra con ritonavir.
Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol, voriconazol	↑ketoconazol ↑itraconazol ↓voriconazol	No se recomiendan altas dosis de ketoconazol o itraconazol (mayores a 200 mg por día). La coadministración de voriconazol y ritonavir 400 mg cada 12 horas está contraindicada. La coadministración de voriconazol y ritonavir 100 mg debe ser evitada, a menos que la evaluación del riesgo/beneficio al paciente justifique el uso de voriconazol.
Antigotoso: colchicina	↑colchicina	Los pacientes que tienen insuficiencia renal o hepática no deben recibir colchicina con ritonavir. Tratamiento de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir: 0,6mg para una dosis, seguida de 0,3mg una hora después. La dosis debe ser repetida no antes de los 3 días. Profilaxis de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir: Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez día por medio. Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar en pacientes con ritonavir: Dosis máxima de 0,6 mg (puede ser administrada 0,3 mg tres veces al día).
Antiinfecciosos: claritromicina	↑claritromicina	Para pacientes con insuficiencia renal se deben considerar los siguientes ajustes de dosis: - Para pacientes con Cl_{cr} 30 a 60 ml/min la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 50%. - Para pacientes con Cl_{cr} menor que 30 ml/min la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 75%. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con función renal normal.
Antimicobacterianos: rifabutina	↑rifabutina y metabolito de rifabutina	Se recomienda reducción de dosis de rifabutina en al menos ¾ de la dosis normal de 300 mg por día (por ej. 150 mg cada día y medio o 3 veces a la semana). Reducción de dosis posteriores pueden ser necesarias.
Antimicobacterianos: rifampicina	↓ritonavir	Puede llevar a pérdida de la respuesta virológica. Se deben considerar administrar otros antimicobacterianos como rifabutina.
Antiparasitario: atovacuona	↓atovacuona	Se desconoce la importancia clínica, sin embargo se puede requerir aumento en la dosis de atovacuona.
Antiparasitario: quinina	↑quinina	Puede ser necesario un descenso en la dosis de quinina cuando se coadministra con ritonavir.
Beta bloqueantes: metoprolol, timolol	↑beta bloqueantes	Se debe tener cuidado y se recomienda realizar monitoreo clínico. Puede ser necesario un descenso de la dosis de los betabloqueantes cuando se coadministran con ritonavir.
Broncodilatadores: teofilina	↓teofilina	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina; se debe considerar monitoreo clínico.
Bloqueantes de canales de calcio: diltiazem, nifedipina, verapamilo	↑bloqueantes de canales	Se debe tener cuidado y se recomienda realizar monitoreo clínico. Puede ser necesario un descenso de la dosis de los bloqueantes de calcio cuando se coadministran con ritonavir.
Digoxina	↑digoxina	Administración concomitante de ritonavir con digoxina puede requerir aumento de dosis. Se debe monitorear los niveles séricos de digoxina.
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentan	↑bosentan	Coadministración de bosentan en pacientes con ritonavir: En pacientes que han recibido ritonavir por al menos 10 días, empezar con bosentan a una dosis de 62,5 mg una vez al día o cada día y medio basado en la tolerabilidad individual. Coadministración de ritonavir en pacientes con bosentan: Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas previas al inicio con ritonavir. Luego de al menos 10 días del inicio de ritonavir, reiniciar bosentan a una dosis de 62, 5 mg una vez al día o cada día y medio en base a la tolerabilidad individual.
Inhibidor de la HMG-coa reductasa: atorvastatina, rosuvastatina	↑atorvastatina ↑rosuvastatina	Titular las dosis de atorvastatina y rosuvastatina cuidadosamente y usar la dosis más baja necesaria.
Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (rapamicina)	↑inmunosupresores	Se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica de los inmunosupresores cuando se coadministran con ritonavir.
Esteroides inhalatorios e intranasales: fluticasona budesonida	↑glucocorticoides	El uso de ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides que son metabolizados por CYP3A4 no se recomienda a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos. El uso concomitante puede resultar en un aumento de las concentraciones de esteroides y una reducción de la concentración sérica de cortisol. Durante la farmacovigilancia postmarketing se han reportado efectos corticosteroides sistémicos que incluyeron Síndrome de Cushing y supresión adrenal cuando ritonavir se coadministró con fluticasona propionato o budenosida.
Agonistas beta adrenoreceptores de acción prolongada: salmeterol	↑salmeterol	No se recomienda la administración concurrente de salmeterol y ritonavir. La combinación puede resultar en un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares asociados con salmeterol como prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Analgésicos narcóticos: metadona, fentanilo	↓metadona ↑ fentanilo	Considerar aumentar la dosis de metadona. Se espera que las concentraciones de fentanilo aumenten. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal) cuando fentanilo se coadministra con ritonavir
Neurolépticos: perfenazina, risperidona, tioridazina	↑neurolépticos	Se requiere disminuir la dosis cuando estas drogas se coadministran con ritonavir.
Anticonceptivos orales o parches de anticonceptivos: etinilestradiol	↓etinilestradiol	Considerar métodos alternativos de anticoncepción.
Inhibidores de la PDE-5: avanafil, sildenafil, tadalafilo, vardenafil	↑avanafil ↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil	No usar ritonavir con avanafil porque no se ha establecido un régimen de dosificación seguro y efectivo. Se debe tener cuidado cuando se usa sildenafil, tadalafilo o vardenafil en pacientes que recibieron ritonavir. Se espera que la coadministración de ritonavir con estas drogas aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en un aumento de los eventos adversos relacionados con el inhibidor de PDE-5, incluyendo hipotensión, sincope, cambios visuales y erección prolongada. Uso de los inhibidores de PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar: Sildenafil está contraindicado cuando es usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar debido a que no se ha establecido una dosis segura y efectiva cuando se usa con ritonavir Los siguientes ajustes de dosis se recomienda para usar tadalafilo con ritonavir: Coadministración de tadalafilo en pacientes con ritonavir: En pacientes que reciben ritonavir durante al menos una semana, iniciar tadalafilo a una dosis de 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. Coadministración de ritonavir en pacientes con tadalafilo: Evitar el uso de tadalafilo durante el inicio de ritonavir. Suspender tadalafilo al menos 24 horas previas al inicio de ritonavir. Luego de al menos una semana posterior al inicio de ritonavir, reiniciar tadalafilo a 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. Uso de los inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil: Se recomienda no exceder las siguientes dosis: Sildenafil: 25 mg cada 48 horas. Tadalafilo: 10 mg cada 72 horas. Vardenafil: 2,5 mg cada 72 horas Usar con monitoreo aumentado por posibles eventos adversos.
Hipnóticos/sedantes: buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑hipnóticos /sedantes	Puede requerirse una disminución de dosis para estas drogas cuando se coadministran con ritonavir.
Hipnóticos/ sedantes: midazolam parenteral	↑ midazolam	Está contraindicada la coadministración del midazolam oral con ritonavir. El uso concomitante de midazolam parenteral con ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. Se debe monitorear estrechamente y realizar manejo clínico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar reducción de dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
Esteroides (sistémicos): budenosida, dexametasona, prednisona	↑glucocorticoides	No se recomienda el uso concomitante de glucocorticoides que se metabolizan por CYP3A4 a menos que el potencial beneficio del tratamiento supere el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos. El uso concomitante puede resultar en un aumento de las concentraciones de los esteroides y una reducción en las concentraciones de cortisol. Esto puede aumentar el riesgo de desarrollo de efectos corticosteroides sistémicos que incluyen el Síndrome de Cushing y la supresión adrenal.
Estimulantes: metanfetamina	↑ metanfetamina	Usar con cuidado. Puede requerirse un descenso en la dosis de metanfetamina cuando se coadministra con ritonavir.

Embarazo:
Darunavir Categoría C y Ritonavir Categoría B.:
Darunavir y ritonavir deben usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.
No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de darunavir y ritonavir en mujeres embarazadas.
Estudios en animales con darunavir no han mostrado evidencia de embriotoxicidad o teratogenicidad.
Respecto de ritonavir, se han reportado prospectivamente 2,2% de defectos en los recién nacidos que fueron expuestos a ritonavir en el primer trimestre y 2,6 % en los recién nacidos que fueron expuestos a ritonavir en el segundo y tercer trimestre de embarazo.
En los estudios en animales no hubo malformaciones relacionadas con el tratamiento cuando ritonavir se administró a ratas preñadas o conejos. El desarrollo de toxicidad observada en ratas (resorciones tempranas, disminución del peso corporal fetal, retrasos en la osificación y variaciones en el desarrollo) ocurrieron con una dosis tóxica materna a una exposición equivalente a aproximadamente el 30% de la alcanzada con la dosis terapéutica propuesta. Un aumento leve en la incidencia de criptorquidismo se observó en ratas cuando se expusieron en aproximadamente el 22% de la concentración alcanzada con la dosis terapéutica propuesta.
El desarrollo de la toxicidad observada en conejos (resorciones, disminución en los tamaños de las crías y pesos fetales disminuidos) ocurrió también a una dosis tóxica maternal equivalente a 1,8 veces la dosis terapéutica propuesta basada en un factor de conversión del área de superficie corporal.
Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad:
Se evaluó el potencial carcinogénico de Darunavir oral en ratones y ratas por 104 semanas. Dosis diarias de 150, 450, y 1000 mg/kg fueron administradas a ratones y dosis de 50, 150 y 500 mg/kg fueron administradas a ratas. Se observó un aumento dosis-dependiente en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares tanto en los machos como en las hembras de ambas especies así como también un aumento de adenomas de células foliculares tiroideas en las ratas macho. Los hallazgos hepatocelulares observados en roedores son considerados de limitada relevancia para los humanos.
Darunavir no resultó mutagénico o genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluído el de mutación bacteriana inversa (Test de Ames), el de aberración cromosómica en linfocitos humanos y el test micronuclear *in vivo* realizado en ratones.
No se observaron efectos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano con darunavir en ratas y darunavir no ha mostrado un potencial teratogénico en ratones o ratas (en presencia o ausencia de ritonavir) y conejos.
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 dosis-dependiente en la incidencia tanto de adenomas, adenomas combinados y carcinomas en el hígado. En base a las medidas de AUC, la exposición a la dosis más alta 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 más 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 más 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.
Sin embargo, ritonavir no fue mutagénico o clastogénico en los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados, incluyendo el Test de Ames usando *S. typhimurium* y *E. coli*, el test micronuclear y el test de linfoma en ratones y aberración cromosómica en linfocitos humanos. 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.
Lactantes:
Se desconoce si darunavir y ritonavir son secretados en la leche humana. Debido al riesgo potencial de transmisión del VIH y de reacciones adversas serias en niños, las madres no deben amamantar si están en tratamiento con darunavir y ritonavir.
Uso geriátrico:
No hay suficiente información sobre pacientes de 65 años de edad o más 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, cardíaca o renal y de enfermedades concomitantes u otra terapia con fármacos.
Insuficiencia hepática:
No se necesita ajuste de dosis de darunavir ni de ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de información sobre seguridad o farmacocinética respecto del uso de darunavir/ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, ni darunavir ni ritonavir se recomiendan para el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Co-infección 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 ^{14}C-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 hemodiálisis 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.
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 en la 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. Ritonavir no fue estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Género:
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

La mayoría de las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día fueron leves en severidad. Las reacciones adversas más comunes de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día de al menos moderada intensidad (mayor o igual a Grado 2) fueron diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal y rash. Se han reportado discontinuaciones debido a las reacciones adversas.

Tabla 6- Reacciones adversas a darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día de al menos moderada intensidad (≥ Grado 2)

Sistema de clasificación de órganos (%)	Darunavir/ritonavir 800/100 una vez al día + TDF/FTC
Trastornos gastrointestinales	
Dolor abdominal	6%
Diarrea	9%
Náuseas	4%
Vómitos	2%
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Fatiga	< 1%
Trastornos nutricionales y metabólicos	
Anorexia	2%
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	7%
Trastornos cutáneos y subcutáneos	
Rash	6%

TDF: tenofovir disoproxil fumarato, FTC: emtricitabina

Reacciones adversas menos frecuentes:
Las reacciones adversas de al menos intensidad moderada (≥Grado 2) reportadas en menos del 2% de pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo (naive) se enumeran debajo por sistema corporal:
Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis aguda, dispepsia, flatulencia.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Astenia.
Trastornos hepatobiliares: Hepatitis aguda (ej.: hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad).
Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad a la droga, síndrome de reconstitución inmune.
Trastornos en el metabolismo y la nutrición: Diabetes mellitus.
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: Mialgia, osteonecrosis.
Trastornos psiquiátricos: Sueños anormales.
Trastornos de tejido subcutáneo y piel: Angioedema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
Reacciones adversas serias:
Dolor abdominal, hepatitis aguda, pancreatitis aguda, anorexia, astenia, diabetes mellitus, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, aumento de enzima hepática, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, síndrome de reconstitución inmune, LDL aumentada, náuseas, enzima pancreática aumentada, rash, síndrome de Stevens-Johnson, y vómitos.
Anormalidades de laboratorio:
Alteraciones de laboratorio grado 2 a 4 que representan un empeoramiento respecto a valores basales en pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo tratados con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día se representan en la siguiente tabla.

Tabla 7- Anormalidades de laboratorio grado 2 a 4 observadas en pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo

Parámetro de laboratorio (%)	Límite	Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día +TDF/FTC
Bioquímica		
Alanina aminotransferasa		
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	9%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	3%
Grado 4	> 10,0 x LSN	< 1%
Aspartato aminotransferasa		
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	7%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	4%
Grado 4	> 10,0 x LSN	1%
Fosfatasa alcalina		
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	1%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 x LSN	0%
Grado 4	> 10,0 x LSN	0%
Hiperbilirrubinemia		
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,5 x LSN	< 1%
Grado 3	> 2,5 a ≤ 5,0 x LSN	< 1%
Grado 4	> 5,0 x LSN	0%
Triglicéridos		
Grado 2	5,65-8,48 mmol/L 500-750 mg/dL	3%
Grado 3	8,49-13,56 mmol/L 751-1200 mg/dL>	2%
Grado 4	13,56 mmol/L > 1200 mg/dL	1%
Colesterol total		
Grado 2	6,20-7,77 mmol/L 240-300 mg/dL>	23%
Grado 3	> 7,77 mmol/L > 300 mg/dL	1%
Colesterol LDL		
Grado 2	4,13-4,90 mmol/L 160-190 mg/dL	14%
Grado 3	≥ 4,91 mmol/L ≥191 mg/dL	9%
Niveles de glucosa elevados		
Grado 2	6,95-13,88 mmol/L 126-250 mg/dL	11%
Grado 3	13,89-27,75 mmol/L 251-500 mg/dL	1%
Grado 4	> 27,75 mmol/L > 500 mg/dL	0%
Lipasa pancreática		
Grado 2	>1,5 a ≤ 3,0 x LSN	3%
Grado 3	> 3,0 a ≤ 5,0 x LSN	<1%
Grado 4	> 5,0 x LSN	0%
Amilasa pancreática		
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,0 x LSN	5%
Grado 3	> 2,0 a ≤ 5,0 x LSN	5%
Grado 4	> 5,0 x LSN	0%

TDF: tenofovir disoproxil fumarato, FTC: emtricitabina

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B y/o hepatitis C
En pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B o C y que recibieron darunavir/ritonavir, la incidencia de reacciones adversas y anormalidades químicas clínicas no fue mayor a la de los pacientes que recibieron darunavir/ritonavir y no estaban coinfectados, excepto para el incremento de enzimas hepáticas.
La exposición farmacocinética en pacientes coinfectados es comparable a aquella en sujetos no coinfectados.
Ritonavir:
Trastornos de la vista:
Visión borrosa.
Trastornos del sistema digestivo:
Dolor abdominal, diarrea incluyendo severo desbalance hidroelectrolítico, dispepsia, flatulencia, hemorragia gastrointestinal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, náuseas, vómitos, heces anormales, diarrea sanguinolenta, quelitis, ictericia colestásica, sequedad de boca, disfagia, eructos, úlcera esofágica, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, daño hepático, melena, úlcera bucal, pancreatitis, colitis seudomembranosa, trastorno rectal, hemorragia rectal, sialadenitis, tenesmo, sed, edema de lengua, y colitis ulcerativa.
Trastornos generales y del sitio de administración:
Fatiga incluyendo astenia.
Trastornos hepatobiliares:
Aumento de bilirrubina en sangre (incluyendo ictericia), hepatitis (incluyendo elevados valores de AST, ALT, GGT).
Trastornos del sistema inmune:
Hipersensibilidad incluyendo urticaria y edema facial.
Trastornos nutricionales y metabólicos:
Edema y edema periférico, gota, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia adquirida, albuminuria, intolerancia al alcohol, avitaminosis, deshidratación, anormalidades enzimáticas, glucosuria, xantomatosis, aumento de nitrógeno ureico en sangre.
Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético:
Artralgia y dolor de espalda, miopatía, aumento de creatina fosfoquinasa, mialgia, artritis, artrosis, trastornos óseos, dolor óseo, parálisis extraocular, trastornos de articulaciones, calambres en los músculos y piernas, debilidad muscular, miositis y sacudidas.
Trastornos del sistema nervioso:
Mareos, disgeusia, parestesia, neuropatía periférica, síncope, sueños anormales, marcha anormal, despersonalización, diplopía, labilidad emocional, euforia, convulsión tipo gran mal, alucinaciones, hiperestesia, hiperquinesia, incoordinación, libido disminuida, reacción maníaca, nerviosismo, neuralgia, parálisis, dolor neuropático periférico, neuropatía sensorial periférica, trastorno de personalidad, trastornos del sueño, trastornos del discurso, estupor, hematoma subdural, temblor, vértigo y trastorno vestibular.
Trastornos psiquiátricos:
Confusión, alteración de la atención.
Trastornos renales y urinarios:
Aumento de la micción, insuficiencia renal aguda, cistitis, disuria, hematuria, impotencia, cálculos renales, insuficiencia renal, función renal anormal, dolor renal, menorragia, trastornos genitales, poliuria, uretritis, frecuencia urinaria alterada, infección del tracto urinario y vagintis.
Trastornos respiratorios y torácicos:
Tos, dolor orofaringeo, asma, bronquitis, disnea, hipoventilación, neumonía intersticial, edema de laringe, trastorno de pulmón, rinitis y sinusitis
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:
Acné, prurito, rash, sequedad de piel, eritema multiforme, foliculitis, dermatitis fúngica, furunculosis, rash maculopapular, moluscum contagiosum, onicomicosis, rash pustular, decoloración de la piel, trastornos de la piel, hipertrofia de la piel, melanoma de la piel, rash vesiculobulloso.
Trastornos cardiovasculares:
Rubor, hipertensión, hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), hipotermia, trastornos cardiovasculares, isquemia cerebral, trombosis venosa cerebral, migraña, infarto de miocardio, palpitación, trastorno vascular periférico, flebitis, taquicardia y vasoespasmo.

EXPERIENCIA POSTMARKETING

Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es siempre posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.
Darunavir:
Se ha reportado redistribución de la grasa corporal.
Se han reportado rara vez rabdomiolisis (asociada con la coadministración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y darunavir/ritonavir), necrólisis tóxica epidérmica, pustulosis exantémica aguda y dermatitis medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.
Ritonavir:
Cuerpo como un todo:
Se ha reportado deshidratación, generalmente asociada con síntomas gastrointestinales y a veces resultando en hipotensión, síncope o insuficiencia renal. También ha sido reportado síncope, hipotensión ortostática e insuficiencia renal sin deshidratación conocida.
La coadministración de ritonavir con ergotamina o dihidroergotamina han sido asociadas con toxicidad ergótica aguda caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos que incluyen el sistema nervioso central.
Sistema cardiovascular:
Se reportaron bloqueo auriculoventricular de primer grado, de segundo grado y tercer grado, y bloqueo de rama derecha.
Han sido reportados eventos cardíacos y neurológicos cuando ritonavir ha sido coadministrado con disopiramida, mexiletino, nefazodona, fluoxetina y beta bloqueantes. La posibilidad de interacción de droga no puede ser excluida.
Sistema endócrino:
El síndrome de Cushing y la supresión adrenal han sido reportados cuando ritonavir ha sido coadministrado con fluticasona propionato o budenosida.
Sistema nervioso:
Ha habido reportes de convulsiones.
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:
Se ha reportado necrólisis epidérmica tóxica.

SOBREDOSIFICACION:

La experiencia humana de sobredosis aguda con darunavir/ritonavir es limitada. No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis con darunavir ni con ritonavir. El tratamiento consiste en medidas de soporte general incluyendo monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del pacientes. Si se indica, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se debe realizar por emesis o lavado gástrico. También puede usarse la administración de carbón activado para facilitar la eliminación del principio activo no absorbido. Debido a que darunavir se une fuertemente a proteínas, y que ritonavir se metaboliza extensamente por el hígado, uniéndose fuertemente a proteínas, es poco probable que la hemodiálisis sea beneficiosa en la eliminación de cualquiera de las dos drogas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
- Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666
- Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648

PRESENTACION:

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

En su envase original, a temperatura ambiente menor a 30º C. No congelar ni frizar.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIEGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado Nº 57702

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar - Buenos Aires.
Director Técnico: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: 05/06/2015

Laboratorios RICHMOND

Sin T.A.C.C.
Este Medicamento es Libre de Gluten

042012-01