



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-68917508-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-68917508-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO RICHMOND SACIF solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, y la nueva presentación de venta con el nuevo nombre comercial para las Especialidades Medicinales denominadas SELMUVIR / LAMIVUDINA - ABACAVIR (COMO SULFATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 300 mg - ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg; aprobada por Certificado N° 56.195; y VIRONTAR N / DARUNAVIR - RITONAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DARUNAVIR 800 mg - RITONAVIR 100 mg; aprobada por Certificado N° 57.702.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96; 855/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de la nueva presentación de venta y 857/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de nombre; y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO RICHMOND SACIF propietaria de las Especialidades Medicinales SELMUVIR + VIRONTAR N / LAMIVUDINA - ABACAVIR (COMO SULFATO) + DARUNAVIR – RITONAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 300 mg - ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg + DARUNAVIR 800 mg - RITONAVIR 100 mg, la nueva presentación de venta que en lo sucesivo será: PACK MULTIEMPAQUE conteniendo 30 comprimidos recubiertos de LAMIVUDINA 300 mg - ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg y 30 comprimidos recubiertos DARUNAVIR 800 mg - RITONAVIR 100 mg, y el nuevo nombre comercial para dicha presentación que en lo sucesivo será: VIRONTAR QUAT PACK.

ARTICULO 2º. – Autorízase para la Especialidad Medicinal antes mencionada; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-IF-2020-06789207-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-06789057-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-06785800-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-06788783-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º.- Practíquese la atestación correspondiente en los Certificados N° 56.195 y 57.702, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-68917508-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

PROYECTO DE PROSPECTO

VIRONTAR® QUAT PACK

DARUNAVIR 800 mg – RITONAVIR 100 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg – ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir	800,00 mg
Ritonavir	100,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	200,00 mg
Crospovidona	82,40 mg
Copovidona	46,70 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	216,20 mg
Estearato de Magnesio	17,30 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	8,60 mg
Crospovidona Micronizada	28,80 mg
Hipromelosa 2910/5	16,50 mg
Polietilenglicol 8000	4,50 mg
Dióxido de Titanio	3,00 mg
Talco	17,60 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada	8,00 mg
Laca Indigotina	0,20 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,20 mg


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

1

IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS RICHMOND

Elvira Zini
Apoderada

Página 6 de 85



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300 mg
Abacavir (como sulfato)	600 mg
Almidón pregelatinizado	143,5 mg
Croscarmelosa sódica	67,50 mg
Celulosa microcristalina PH 102	40,50 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54 mg
Talco	39 mg
Estearato de magnesio	13,5 mg
Hidroxipropil metil celulosa	9,75 mg
Polietilenglicol 8000	2,70 mg
Dióxido de titanio	0,5025 mg
Lactosa micronizada	4,95 mg
Óxido de hierro rojo	0,0975 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento del HIV.
Código ATC: J05AR

INDICACIONES

VIRONTAR® QUAT PACK está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. No se debe emplear abacavir en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

VIRONTAR® QUAT PACK es un kit multiempaque que contiene dos medicamentos: una dosis fija combinada de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg y una dosis fija combinada de lamivudina 300 mg+abacavir 600 mg.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Darunavir/ritonavir

Mecanismo de acción

Darunavir y ritonavir son inhibidores de la proteasa del VIH-1, inhibiendo 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 inhibitor sobre la isoenzima CYP3A4, ritonavir, 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 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 agudamente infectadas, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores promedio de CE₅₀ que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM.

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 CE₅₀ que oscilan entre <0,1 y 4,3 nM. El valor CE₅₀ 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.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Resistencia

Darunavir

El virus resistente a darunavir que se derivó de 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, R41E/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 CE₅₀ finales que oscilaron entre 125nM y 3461nM.

Ritonavir

Aislados de HIV-1 con susceptibilidad reducida a ritonavir han sido seleccionadas en cultivo celular. El análisis genotípico de estos aislados mostró mutaciones en el gen de proteasa de HIV-1 llevando a sustituciones aminoacídicas: I84V, V82F, A71V y M46I 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 periodo de 3 a 32 semanas.

Las sustituciones asociadas con la proteasa viral de HIV-1 en aislados obtenidos de 43 pacientes parecieron ocurrir en las posiciones V82A/F/T/S, I54V/T y I36L, seguido de combinaciones de sustituciones en posiciones aminoacídicas específicas adicionales (M46I/L, K20R, I84V, L33F Y L90M). De 18 pacientes a quienes se les realizó 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 el gen de la proteasa viral. La sustitución V82A/F pareció ser necesario pero no suficiente para conferir resistencia fenotípica. La resistencia fenotípica se definió como mayor o igual que el descenso en 5 veces en la sensibilidad viral en cultivos celulares desde el nivel basal.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

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 CE50 <3 para tipranavir, indicativo de una resistencia cruzada limitada entre darunavir y tipranavir.

La resistencia cruzada entre darunavir e INTR, INNTR, inhibidores de fusión, antagonistas del coreceptor 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 compararon con aislados en el nivel basal. 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 testado en un cultivo celular retuvo la susceptibilidad completa al ritonavir.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Lamivudina+abacavir

Mecanismo de acción

Abacavir y lamivudina son INTIs e inhibidores selectivos potentes de la replicación del VIH-1 y del VIH-2 (LAV2 y EHO). Abacavir y lamivudina se metabolizan secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfato (TP), que son el grupo activo.

Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma trifosfato activa de abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosfatos de abacavir y lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: didanosina, nevirapina y zidovudina). La actividad antiviral de abacavir en cultivo celular no se vio antagonizada cuando se combinó con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs) didanosina, emtricitabina, estavudina, tenofovir o zidovudina, el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) nevirapina o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

Actividad antiviral in vitro

Tanto abacavir como lamivudina han demostrado inhibir la replicación de las cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH en algunos tipos de células, incluyendo las líneas de células T transformadas, monocitos /líneas derivadas de macrófagos y cultivos primarios de linfocitos sanguíneos periféricos activados (PBLs) y monocitos /macrófagos. La concentración de fármaco necesaria para conseguir un efecto sobre la replicación viral en un 50% (CE50) o la concentración inhibitoria media (CI50) varió según el tipo de virus y la célula huésped.

La CE50 media de abacavir frente a las cepas de laboratorio del VIH-1IIIIB y VIH-1HXB2 varió desde 1,4 hasta 5,8 μM . La mediana o valores medios CE50 para lamivudina frente a las cepas de laboratorio del VIH-1 varió desde 0,007 hasta 2,3 μM . La CE50 media frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 (LAV2 y EHO) varió desde 1,57 hasta 7,5 μM para abacavir y 0,16 a 0,51 μM para lamivudina.

Los valores de CE50 de abacavir frente a los subtipos M del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,002 hasta 1,179 μM , frente al Grupo O de 0,022 a 1,21 μM , y frente a aislados de VIH-2, de 0,024 a 0,49 μM . Para lamivudina, los valores CE50 frente a subtipos del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,001 hasta 0,170 μM , frente al Grupo O de 0,030 a 0,160 μM y frente a aislados del VIH-2 de 0,002 a 0,120 μM en células mononucleares de sangre periférica.



Las muestras de VIH-1 basales de sujetos no tratados previamente sin sustituciones de aminoácidos asociados con *resistencia* han sido evaluadas utilizando tanto el Antivirograma Virco® multi-ciclo (n = 92 del COL40263) como el Monograma Biosciences PhenoSense® de ciclo único (n = 138 del ESS30009). Éstos resultaron en valores de la mediana de CE50 de 0,912 µM (intervalo: 0,493 a 5,017 µM) y 1,26 µM (intervalo de 0,72 a 1,91 µM), respectivamente, para abacavir, y en valores de la mediana de CE50 de 0,429 µM (intervalo: 0,200 a 2,007 µM) y 2,38 µM (1,37 a 3,68 µM), respectivamente, para lamivudina.

Los análisis fenotípicos de sensibilidad de los aislados clínicos de pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve) con el grupo M del VIH-1 subtipos no-B en tres estudios, han evidenciado cada uno que todos los virus fueron totalmente susceptibles a abacavir y lamivudina; un estudio de 104 cepas que incluyeron los subtipos A y A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66), y las formas recombinantes circulantes (FRC), AD (n = 9), CD (n = 1), y un complejo recombinante_cpx inter-subtipo (n = 1), un segundo estudio de 18 cepas incluyendo subtipo G (n = 14) y FRC_AG (n = 4) de Nigeria, y un tercer estudio de seis cepas (n = 4 FRC_AG, n = 1 A y n = 1 no determinado) de Abidjan (Costa de Marfil).

Los aislados VIH-1 (FRC01_AE, n = 12; FRC02_AG n = 12; y subtipo C o FRC_AC, n = 13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia fueron sensibles a abacavir (cambio CI50 <2,5 veces) y lamivudina (cambio CI50 <3,0 veces), a excepción de dos cepas FRC02_AG con cambios de 2,9 y 3,4 veces para abacavir. Aislados del grupo O procedentes de pacientes no tratados previamente con antivirales analizados para la actividad lamivudina fueron altamente sensibles.

La combinación de abacavir y lamivudina ha demostrado actividad antiviral en cultivos celulares frente a aislados del subtipo no-B y aislados del VIH-2 con actividad antiviral equivalente a los aislados de subtipos B.

Resistencia

Resistencia in vivo

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir en la cepa de tipo salvaje del VIH 1 (HXB2) y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en la región del codón (codones M184V, K65R, L74V y Y115) de la transcriptasa inversa (TI). La selección para la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI50. Continuó con un aumento de las concentraciones del fármaco que dio lugar a la selección de mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confieren cambios de 7 a 8 veces en la sensibilidad a abacavir y fueron necesarias la combinación de tres mutaciones para conferir un cambio de más de 8 veces en la sensibilidad. El paso con un aislado clínico resistente a zidovudina RTMC también seleccionó para la mutación 184V. La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de M184I ó, más frecuentemente, un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la TI viral. Pases de VIH-1 (HXB2) en presencia de



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

concentraciones crecientes de 3TC dan lugar a un nivel alto de virus resistentes a lamivudina (> 100 a > 500 veces) y la M184I TI o mutación V es rápidamente seleccionada. La CI50 para el tipo salvaje HXB2 es de 0,24 a 0,6 µM, mientras que la CI50 para M184V que contenga HXB2 es superior a 100 hasta 500 µM

Resistencia in vivo (pacientes no tratados previamente)

Las variantes M184V ó M184I aparecen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina.

En ensayos clínicos pivotaes se seleccionaron aislados de la mayoría de pacientes que experimentaron fracaso virológico con un régimen que contenía abacavir, que no mostraron cambios relacionados con INTI respecto al estado basal (45%) o sólo se seleccionó M184V ó M184I (45%). La frecuencia de selección global para M184V ó M184I fue alta (54%) y menos frecuente fue la selección de L74V (5%), K65R (1%) e Y115F (1%) (ver Tabla a continuación). Se ha observado que la inclusión de zidovudina en el régimen reduce la frecuencia de selección de L74V y K65R en presencia de abacavir (con zidovudina: 0/40, sin zidovudina 15/192, 8%).

Las MATs pueden ser seleccionadas cuando los análogos de timidina se asocian con abacavir. En un meta-análisis de seis ensayos clínicos, no se seleccionaron MATs en regímenes que contenían abacavir sin zidovudina (0/127), pero sí se seleccionaron en regímenes que contenían abacavir y el análogo de timidina, zidovudina (22/86, 26%).

Resistencia in vivo (pacientes tratados previamente)

Las variantes M184V ó M184I emergen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina y le confieren alta resistencia a lamivudina. Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar de la aparición de M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTIs con actividad a mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, a pesar de la aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTIs activos.

Se ha demostrado una reducción de sensibilidad a abacavir clínicamente significativa en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada que han sido pretratados y son resistentes a otros inhibidores de nucleósido. En un meta-análisis de cinco ensayos clínicos donde se añadió ABC para intensificar el tratamiento, de 166 pacientes, 123 (74%) presentaron M184V/I, 50 (30%) presentaron T215Y/F, 45 (27%) presentaron M41L, 30



(18%) presentaron K70R y 25 (15%) presentaron D67N. K65R no apareció y L74V e Y115F fueron poco frecuentes (<3%). El modelo de regresión logística del valor predictivo para el genotipo (ajustado según el ARN del VIH-1 plasmático basal [ARNv], el recuento de células CD4+, el número y duración de los tratamientos antirretrovirales previos) mostró que la presencia de 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a ITIAN se relacionó con la respuesta reducida en la Semana 4 ($p=0,015$) o 4 o más mutaciones en la Semana 24 ($p<0,012$).

Además, la inserción de un complejo en la posición 69 o la mutación Q151M, frecuentemente encontrada en combinación con A62V, V75I, F77L y F116Y, causa un alto nivel de resistencia a abacavir.

Tabla 1

Estado basal de mutación de la transcriptasa inversa	Semana 4 (n = 166)		
	n	Mediana del cambio de ARNv (\log_{10} c/ml)	Porcentaje con <400 copias/ml de ARNv
Ninguna	15	-0,96	40%
M184V sola	75	-0,74	64%
Una mutación INTI	82	-0,72	65%
Dos mutaciones asociadas a INTI	22	-0,82	32%
Tres mutaciones asociadas a INTI	19	-0,30	5%
Cuatro o más mutaciones asociadas a INTI	28	-0,07	11%

Resistencia fenotípica y resistencia cruzada

La resistencia fenotípica a abacavir requiere M184V con al menos otra mutación seleccionada con abacavir, o M184V con múltiples TAMs.

La resistencia cruzada fenotípica a otros INTI con la mutación M184V ó M184I sola es limitada.

Zidovudina, didanosina, stavudina y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral frente a esas variantes del VIH-1. La presencia de M184V con K65R provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, tenofovir, didanosina y lamivudina, mientras que M184V con L74V provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, didanosina y lamivudina. La presencia de M184V con Y115F provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir y lamivudina. Los algoritmos de interpretación de la resistencia genotípica a fármacos, fácilmente disponibles y las pruebas de sensibilidad disponibles en el mercado han establecido los puntos de corte clínico de actividad reducida de abacavir y lamivudina como entidades químicas separadas, que predicen la



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

sensibilidad, la sensibilidad parcial o resistencia basada en la medición directa de la sensibilidad o mediante el cálculo de la resistencia fenotípica del VIH-1 del genotipo viral. El uso adecuado de abacavir y lamivudina puede realizarse siguiendo los algoritmos de resistencia actualmente recomendados.

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir o lamivudina y otras clases de fármacos antirretrovirales, por ej. IPs o INNTIs.

FARMACOCINÉTICA

Darunavir/ritonavir

En adultos

Darunavir es metabolizado principalmente por CYP3A. Ritonavir, a la concentración de 100 mg, funciona como potenciador farmacocinético porque inhibe CYP3A, aumentando las concentraciones plasmáticas de darunavir.

Absorción y biodisponibilidad

Darunavir

Darunavir, coadministrado con ritonavir 100 mg dos veces al día, se absorbe tras la administración oral con un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 2,5 - 4 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis simple de 600mg de darunavir solo y tras la coadministración con 100mg 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 (P-gp)

Ritonavir

La biodisponibilidad absoluta de ritonavir no ha sido determinada. Luego de una dosis de 600 mg de una solución oral, las concentraciones de ritonavir fueron alcanzadas en aproximadamente 2 horas y 4 horas después bajo condiciones de ayuno y no ayuno (514 Kcal, 9% de grasa, 12% proteína y 79% de carbohidratos), respectivamente.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

Darunavir

Cuando darunavir se administra con ritonavir y comida, la $C_{m\acute{a}x}$ 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 alimentación para ritonavir. Cuando se administró una dosis simple de 100 mg de ritonavir, la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de ritonavir disminuyeron en un 21-23% con una dieta de contenido graso moderado (857 Kcal, 30% graso) o con una dieta de contenido graso alto (917 Kcal, 60% graso), comparando con la condición de ayuno.

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-1 tipo salvaje.

Ritonavir

Aproximadamente toda la radiactividad del plasma luego de una dosis oral simple de 600 mg de ^{14}C -ritonavir marcado oral fue atribuido a ritonavir inalterado. 5 metabolitos de ritonavir han sido identificados en orina humana y heces. El metabolito de oxidación isopropiltiazol (M-2) es el metabolito principal y su actividad antiviral similar a la de la droga de la cual deriva; sin embargo, las concentraciones de este metabolito en plasma es baja. Los estudios in vitro que utilizaron microsoma hepáticos humanos demostraron que el citocromo P450 3A (CYP 3A4) es la isoforma principal involucrada en el metabolismo de ritonavir, aunque también contribuye CYP2D6 a la formación del metabolito isopropiltiazol.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

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 El medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg® es aproximadamente de 15 horas. Luego de la administración intravenosa, el aclaramiento de darunavir, solo o con 100mg de ritonavir dos veces al día, fue 32,8L/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, $11,3 \pm 2,8\%$ de la dosis fue excretada en orina, con $3,5 \pm 1,8\%$ de la dosis excretada como droga original inalterada. En ese estudio $86,4 \pm 2,9\%$ de la dosis fue excretada en las heces mientras que $33,8 \pm 10,8\%$ 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 al tiempo y al aumento relacionado con la dosis en el aclaramiento.

Lamivudina+abacavir

Absorción

Abacavir y lamivudina se absorben bien y rápidamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina por vía oral en adultos es de, aproximadamente, el 83% y del 80 – 85% respectivamente. El tiempo medio hasta las concentraciones séricas máximas (tmax) es de aproximadamente 1,5 horas y 1 hora para abacavir y lamivudina respectivamente. Tras una dosis única de 600 mg de abacavir, la Cmax media (CV) es 4,26 µg/ml (28%) y el AUC $_{\infty}$ medio (CV) es 11,95 µg.h/ml (21%). Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg/día de lamivudina por vía oral, durante 7 días, la Cmax media (CV) en estado de equilibrio es 2,04 µg/ml (26%) y el AUC medio (CV) es 8,87 µg.h/ml (21%).

Distribución

Los ensayos realizados con abacavir y lamivudina administrados por vía intravenosa mostraron que el volumen aparente medio de distribución es 0,8 y 1,3 l/kg, respectivamente. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir se une sólo en una proporción baja a moderada (~49%) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

intervalo de dosis terapéuticas y muestra *in vitro* una unión a proteínas plasmáticas limitada (< 36%). Esto indica una escasa probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Los datos muestran que abacavir y lamivudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (LCR). Ensayos realizados con abacavir muestran una relación LCR con respecto al AUC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la CI50 de abacavir de 0,08 µg/ml ó 0,26 µM cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día. Las relaciones medias de concentración en

LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2 - 4 horas de la administración por vía oral fueron, aproximadamente, de 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

Biotransformación

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el hombre son mediante la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido que representan alrededor del 66% de la dosis excretada en la orina.

El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El aclaramiento de lamivudina se realiza predominantemente mediante excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5 - 10%).

Eliminación

El valor medio de la semivida de abacavir es de, aproximadamente, 1,5 horas. Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg de abacavir dos veces al día por vía oral, no se produce una acumulación significativa de abacavir. La eliminación de abacavir tiene lugar a través del metabolismo hepático con la posterior excreción de metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y el abacavir inalterado representan un 83% de la dosis administrada de abacavir en la orina, siendo el resto eliminado en heces.

La semivida de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Ensayos realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. No se recomienda el uso de la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de dosis necesario



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Poblaciones especiales

Niños

Abacavir se absorbe bien y rápidamente cuando se administran a niños las formulaciones orales. Los estudios farmacocinéticos pediátricos han demostrado que la administración de la dosis una vez al día proporciona un AUC₂₄ equivalente a la administración dos veces al día de la dosis diaria total para ambas formulaciones, comprimidos y solución oral.

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente de 58 al 66%) fue menor y más variable en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos pediátricos con formulaciones en comprimidos han demostrado que la dosis una vez al día proporciona un AUC₂₄ equivalente a la dosis dos veces al día de la misma dosis diaria total

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se debe administrar 1 comprimido recubierto que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg junto con 1 comprimido recubierto que contiene lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg.

El comprimido recubierto que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg debe tomarse junto con alimentos.

Existen distintas preparaciones disponibles de darunavir, abacavir o lamivudina por separado para los casos en donde se requiera la interrupción o un ajuste de la dosis en alguno de los principios activos. En estos casos, el médico se debe referir al prospecto de cada uno de los fármacos.

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 la dosis fija combinada de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg cuando se coadministra a pacientes con insuficiencia hepática severa por lo tanto, no se recomienda el uso de la dosis fija combinada de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg en pacientes con insuficiencia hepática severa.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Lamivudina+abacavir

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos se deben tragar sin partir.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la dosis fija combinada de lamivudina+ abacavir en niños que pesen menos de 25 kg.

Pacientes con edad avanzada

Actualmente no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años de edad. Se recomienda un cuidado especial en este grupo de edad debido a cambios asociados con la edad, tales como una disminución en la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos.

Insuficiencia renal

No está recomendado el uso de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min ya que no se puede hacer el ajuste de la dosis necesario

Insuficiencia hepática

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo tanto el empleo de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir no está recomendado a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child- Pugh 5-6) se requiere un control estrecho, incluyendo una monitorización de los niveles de abacavir en plasma si es posible

CONTRAINDICACIONES

Darunavir/ritonavir

Darunavir 800 mg+ritonavir 100 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad (Ej. necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson) conocida al ritonavir o al darunavir o alguno de los excipientes.

La coadministración de ritonavir con diferentes clases de drogas (que incluyen los hipnóticos, antiarrítmicos, o medicamentos con alcaloides ergóticos) está contraindicada y puede resultar en eventos adversos potencialmente serios y/o amenazantes para la vida debido a los posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de estas drogas.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Asimismo voriconazol y la Hierba de San Juan 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 del medicamento que contiene darunavir 800 mg /ritonavir 100 mg con drogas cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3A y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas estén asociadas con eventos serios o que pongan en riesgo la vida. Estas drogas y otras drogas contraindicadas (que pueden llevar a una reducción de la eficacia de darunavir) se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2 - Drogas que están contraindicadas con darunavir/ritonavir

Clase de droga	Drogas dentro de la clase que están contraindicadas con darunavir /ritonavir	Comentario clínico
Antagonistas Adrenorreceptores alfa 1	Alfuzosin clorhidrato	Posibles reacciones serias y/o mortales tal como hipotensión
Antianginosos	Ranolazina	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina, dronedarona	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida, como 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.
Antigotosos	Colchicina	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida, para pacientes con insuficiencia renal o hepática
Antipsicóticos	Lurasidona	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida
	Pimozida	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida, como arritmias cardíacas
Derivados del Ergot	Dihidroergotamina, metilergonovina, ergotamina	Posibilidad de eventos graves y/o mortales tales como toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmos periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos, que incluyen el sistema nervioso central.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Agente de movilidad gastrointestinal	Cisaprida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arritmicas cardiacas
Sedantes/hipnóticos	Midazolam, Triazolam administración oral	Midazolam y triazolam administrados oralmente son ampliamente metabolizados por CYP3A. La coadministración de triazolam o midazolam administrados oralmente con El medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg puede causar grandes aumentos en las concentraciones de benzodiazepinas. Posibilidad de eventos serios y/o mortales tal como sedación prolongada o depresión respiratoria.
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan	Pacientes que toman el medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg 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 a darunavir.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Posibilidad de reacciones serias tal como miopatía incluyendo rabdomiolisis
Antimicobacterianos	Rifampina	Rifampicina es un inductor potente del metabolismo de CYP450. El medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg® no debe ser usado en combinación con rifampina, debido a que puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede causar una pérdida del efecto terapéutico para el medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg.
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil para la hipertensión pulmonar	No se ha establecido una dosis segura y efectiva para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Hay un riesgo incrementado para eventos adversos asociados con sildenafil (que incluyen trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope)



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Lamivudina+abacavir

Esta asociación está contraindicada en caso de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la dosis fija combinada.

ADVERTENCIAS

Darunavir/ritonavir

General

Para alcanzar el efecto antiviral deseado, el medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg debe administrarse con comida ya que, de esta manera, aumenta la biodisponibilidad. Si no se administra junto con alimentos, darunavir puede perder eficacia.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatitis inducida por drogas (Ej.: hepatitis aguda, hepatitis citolítica) en pacientes tratados con El medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg.

Se han reportado aumento 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 posmarketing 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 y/o sida avanzado. 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.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

En caso de evidencias de insuficiencia hepática nueva o empeorada (incluyendo elevación clínicamente significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes tratados con el medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg 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 avanzada puede tener un riesgo aumentado de triglicéridos elevados y pancreatitis.

La pancreatitis debe ser considerada si aparecen síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o anormalidades de laboratorio (aumento de la lipasa sérica, aumento de los valores de amilasa) que sugieren pancreatitis. Los pacientes que muestran estos signos 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 leves de la piel, 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 posmarketing de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.

Ritonavir debe usarse con cuidado en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente, trastornos del sistema de la conducción preexistente, enfermedad cardíaca isquémica y cardiomiopatía, ya que estos pacientes pueden tener un alto riesgo de desarrollar trastornos de la conducción.

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 CYP3A4.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

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 apropiados clínicamente, 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%). También se ha reportado necrosis epidérmica tóxica, erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis eritematosa aguda generalizada.

Discontinuar inmediatamente El medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas severas. Estas pueden incluir pero no están limitados a erupción severa o erupción acompañada con fiebre, malestar, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Una erupción (en todos sus grados, independientemente de su causalidad) apareció en el 10,3% de los pacientes tratados con el medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg. La erupción fue en su mayoría de leve a moderada, generalmente ocurriendo durante las primeras 4 semanas de tratamiento y resuelta con la administración continuada. La tasa de discontinuación debido a erupción fue del 0,5%

La erupción 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, la erupción que se consideró relacionada con la droga se produjo en tasas similares para los tres grupos.

Estas erupciones fueron de leves a moderadas y no limitaron la terapia; no hubo discontinuaciones debido a erupción.

Alergia a las sulfamidas

Darunavir contiene una fracción de sulfonamida, por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con alergia a las sulfonamidas. En estudios clínicos



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

con darunavir/ritonavir, la incidencia y severidad de la erupción 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.

Se debe considerar monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia, diabetes mellitus o una exacerbación de la diabetes mellitus en pacientes tratados con ritonavir.

Redistribución de la grasa corporal

Se ha observado redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica o facial y agrandamiento de mamas y apariencia cushingoide en pacientes que recibían terapia antirretroviral. Actualmente se desconoce el mecanismo de estos eventos. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome de reconstitución inmune

Se reportó síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados con HIV tratados con terapia antirretroviral combinada que incluye darunavir y/o ritonavir. Durante la fase inicial de tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones residuales u oportunistas (tal como complejo *Mycobacterium avium* (MAC), 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.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

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 el medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg sobre la actividad de los IP administrados posteriormente.

Ensayos de laboratorio

Se observó que ritonavir aumentó triglicéridos, colesterol, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, CPK y el ácido 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.

Lamivudina+abacavir

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Reacciones de hipersensibilidad

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas por fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican implicación multiorgánica. Se han observado RHS con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales, y en algunos casos han sido mortales, cuando no se han tratado adecuadamente.

El riesgo de que ocurran RHS con abacavir es alto para pacientes portadores del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, las RHS con abacavir se notificaron con menor frecuencia en pacientes que no eran portadores de este alelo.

Por tanto, se debe seguir lo siguiente:

- Se debe documentar el estatus del HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento. La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir nunca se debe



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

iniciar en pacientes con HLA-B*5701 positivo, ni en pacientes con HLAB* 5701 negativo que hayan tenido sospecha de RHS a abacavir en tratamientos previos con medicamentos que contenían abacavir

- **La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir se debe interrumpir inmediatamente**, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701 si se sospecha de RHS. El retraso en la interrupción del tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pueda ser potencialmente mortal.

- Tras la interrupción del tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento ni con **la dosis fija combinada ni con ningún otro medicamento que contenga abacavir.**

- Si se reinicia el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir tras una sospecha de

RHS a abacavir puede ocasionar una reaparición de los síntomas en horas. Esta recurrencia es normalmente más grave que la inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal y ocasionar la muerte.

- Con el fin de evitar un reinicio del tratamiento con abacavir, a los pacientes que hayan sufrido una sospecha de RHS a abacavir se les debe indicar que se deshagan de los comprimidos de la combinación en dosis fija de lamivudina+abacavir que les queden.

Descripción clínica de la RHS a abacavir

Las RHS han sido bien caracterizadas durante los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización.

Los síntomas normalmente aparecen en las primeras seis semanas (la mediana de tiempo de aparición es de 11 días) desde el inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento.**

En casi todas las RHS aparecerán fiebre y/o erupción. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS se describen en detalle en la sección Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas **pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.**

Los síntomas relacionados con RHS empeoran al continuar el tratamiento y pueden poner en peligro la vida del paciente. Generalmente, estos síntomas se resuelven tras suspender la administración de abacavir.

Raramente, pacientes que han interrumpido el tratamiento con abacavir por otras razones que no eran síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales al cabo de unas horas tras reiniciar el tratamiento con abacavir. El reinicio del tratamiento en estos pacientes se debe hacer en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorear los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Pancreatitis

Se ha comunicado la aparición de pancreatitis, pero la relación causal con el tratamiento con lamivudina y abacavir es incierta.

Riesgo de fracaso virológico

- Terapia triple con nucleósidos: Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando abacavir y lamivudina se combinaron con tenofovir disoproxil fumarato en un régimen de una vez al día.
- El riesgo de fracaso virológico con los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir puede ser mayor que con otras opciones terapéuticas

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Pacientes coinfectados con el virus hepatitis B o C crónica

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos medicamentos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Si utiliza lamivudina de forma concomitante para el tratamiento del VIH y el virus de la hepatitis B (VHB), puede encontrar información adicional relacionada con el uso de lamivudina en el tratamiento de la infección por hepatitis B en la Ficha Técnica de productos que contengan lamivudina que estén indicados para el tratamiento del VHB.

Si se interrumpe el tratamiento con los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir en pacientes coinfectados por el VHB, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonia, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominado PCP). Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Infecciones oportunistas

Los pacientes deben saber que Los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir o cualquier tratamiento antirretroviral no cura la infección por VIH, y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Infarto de miocardio

Estudios observacionales han mostrado una asociación entre el infarto de miocardio y el uso de abacavir. Los pacientes estudiados fueron principalmente pacientes tratados previamente con antirretrovirales. Los datos de los ensayos clínicos mostraron un número limitado de infartos de miocardio y no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. En general los datos disponibles de cohortes observacionales y de ensayos aleatorizados muestran algunas contradicciones, por lo que no se puede confirmar ni negar una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto de miocardio. Hasta la fecha, no hay un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. Cuando se prescriba los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir, se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia).

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Darunavir

Darunavir coadministrado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A, CYP2D6 y P-gp. La coadministración de darunavir y ritonavir con otras drogas metabolizadas principalmente por CYP3A y CYP2D6, o transportadas por P-gp, 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. Existen datos *in vitro* de que el darunavir es sustrato de la P-gp. Es de esperar que las drogas que inducen la actividad de CYP3A aumenten el aclaramiento de darunavir y ritonavir, resultando en una disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir.

La coadministración de darunavir/ritonavir y otras drogas que inhiban el CYP3A o la P-gp podrían disminuir el aclaramiento de darunavir y ritonavir y podría resultar en una elevada concentración plasmática de tanto darunavir como ritonavir.

Estas interacciones pueden conducir a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas, que podrían potencialmente conducir a eventos severos, de riesgo de muerte o fatales, ante grandes exposiciones a medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas clínicamente significantes por mayores exposiciones a darunavir/ritonavir.
- La pérdida del efecto terapéutico de darunavir/ritonavir y el posible desarrollo de resistencia

Los efectos de la coadministración de darunavir sobre los valores de AUC, $C_{m\acute{a}x}$, y $C_{m\acute{i}n}$ están resumidos en la Tabla 3 (efecto de las drogas sobre darunavir).

Tabla 3 - Interacciones de drogas: Parámetros farmacocinéticos para la coadministración de drogas en presencia de darunavir/ritonavir

Droga coadministrada	Dosis/Esquema		N	PK	Relación media LS (90% IC) de parámetros farmacocinéticos de drogas coadministradas con/sin darunavir Sin efecto = 1,00		
	Droga coadministrada	Darunavir/ritonavir			$C_{m\acute{a}x}$	AUC	$C_{m\acute{i}n}$
Coadministración con otros inhibidores de la proteasa del VIH							
Atazanavir	300 mg una vez al día	400/100 mg dos veces al día	13	↔	0,89 (0,78-1,01)	1,08 (0,94-1,24)	1,52 (0,99-2,34)
Indinavir	800 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	9	↑	1,08 (0,95-1,22)	1,23 (1,06-1,42)	2,25 (1,63-3,10)
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 mg dos veces al día [†]	1200/100 mg dos veces al día	14	↔	0,98 (0,78-1,22)	1,09 (0,86-1,37)	1,23 (0,90-1,69)
	533/133,3 mg dos veces al día [†]	1200 mg dos veces al día	15	↔	1,11 (0,96-1,30)	1,09 (0,96-1,24)	1,13 (0,90-1,42)



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Saquinavir cápsula dura	1000 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	12	↔	0,94 (0,78-1,13)	0,94 (0,76-1,17)	0,82 (0,52-1,30)
Coadministración con otros antirretrovirales VIH							
Didanosina	400 mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día	17	↔	0,84 (0,59-1,20)	0,91 (0,75-1,10)	-
Dolutegravir	30 mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día	15	↓	0,89 (0,83-0,97)	0,78 (0,72-0,85)	0,62 ^Ω (0,56-0,69)
Dolutegravir	50 mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día 200 mg dos veces al día etravirina	9	↓	0,88 (0,78-1,00)	0,75 (0,69-0,81)	0,63 ^Ω (0,52-0,76)
Efavirenz	600 mg una vez al día	300/100 mg dos veces al día	12	↑	1,15 (0,97-1,35)	1,21 (1,08-1,36)	1,17 (1,01-1,36)
Etravirina	100 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	14	↓	0,68 (0,57-0,82)	0,63 (0,54-0,73)	0,51 (0,44-0,61)
Nevirapina	200 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	8	↑	1,18 (1,02-1,37)	1,27 (1,12-1,44)	1,47 (1,20-1,82)
Rilpivirina	150 mg una vez al día	800/100 mg una vez al día	14	↑	1,79 (1,56-2,06)	2,30 (1,98-2,67)	2,78 (2,39-3,24)
Tenofovir Disoproxil Fumarato	300 mg una vez al día	300/100 mg dos veces al día	12	↑	1,24 (1,08-1,42)	1,22 (1,10-1,35)	1,37 (1,19-1,57)
Maraviroc	150 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	12	↑	2,29 (1,46-3,59)	4,05 (2,94-5,59)	8,00 (6,35-10,1)
Maraviroc	150 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día con 200 mg dos veces al día etravirina	10	↑	1,77 (1,20-2,60)	3,10 (2,57-3,74)	5,27 (4,51-6,15)
Coadministración con inhibidores de la proteasa del VHC NS3-4A							
Simeprevir	50 mg una vez al día ^e	800/100 mg una vez al día	25 ⁺	↑	1,79 (1,55-2,06)	2,59 (2,15-3,11)	4,58 (3,45-5,92)
Coadministración con otras drogas							
Atorvastatina	10 mg una vez al día	300/100 mg dos veces al día	15	↑	0,56 (0,48-0,67)	0,85 (0,76-0,97)	1,81 (1,37-2,40)



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Artemeter Dihidro- artemisinina	80 mg dosis simple	600/100 mg dos veces al día	15	↓	0,85 (0,68-1,05)	0,91 (0,78-1,06)	-
			15	↑	1,06 (0,82-1,39)	1,12 (0,96-1,30)	-
Artemeter Dihidro- artemisinina Lumefantrina	Artemeter/ Lumefantrina 80/480 mg (6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas)	600/100 mg dos veces al día	15	↓	0,82 (0,61-1,11)	0,84 (0,69-1,02)	0,97 (0,90-1,05)
			15	↓	0,82 (0,66-1,01)	0,82 (0,74-0,91)	1,00 (0,82-1,22)
			15	↑	1,65 (1,49-1,83)	2,75 (2,46-3,08)	2,26 (1,92-2,67)
Buprenorfina/ naloxona Norbuprenorfina	8/2 mg a 16/4 mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día	17	↔	0,92 ^s (0,79-1,08)	0,89 ^s (0,78-1,02)	0,98 ^s (0,82-1,16)
			17	↑	1,36 (1,06-1,74)	1,46 (1,15-1,85)	1,71 (1,29-2,27)
Carbamazepina Carbamazepina epóxido	200 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	16	↑	1,43 (1,34-1,53)	1,45 (1,35-1,57)	1,54 (1,41-1,68)
			16	↓	0,46 (0,43-0,49)	0,46 (0,44-0,49)	0,48 (0,45-0,51)
Claritromicina	500 mg dos veces al día	400/100 mg dos veces al día	17	↑	1,26 (1,03-1,54)	1,57 (1,35-1,84)	2,74 (2,30-3,26)
Dextrometorfano Dextrotrfano	30mg	600/100 mg dos veces al día	12	↑	2,27 (1,59-3,26)	2,70 (1,80-4,05)	-
				↓	0,87 (0,77-0,98)	0,96 (0,90-1,03)	-
Digoxina	0,4 mg	600/100 mg dos veces al día	8	↑	1,15 (0,89-1,48)	1,36 (0,81-2,27)	-
Etinilestradiol (EE) Noretindrona (NE)	1/35 (35 µg EE / 1mg NE)	600/100 mg dos veces al día	11	↓	0,68 (0,61-0,74)	0,56 (0,50-0,63)	0,38 (0,27-0,54)
			11	↓	0,90 (0,83-0,97)	0,86 (0,75-0,98)	0,70 (0,51-0,97)
Ketoconazol	200 mg dos veces al día	400/100 dos veces al día	15	↑	2,11 (1,81-2,44)	3,12 (2,65-3,68)	9,68 (6,44-14,55)
R- Metadona	55-150 mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día	16	↓	0,76 (0,71-0,81)	0,84 (0,78-0,91)	0,85 (0,77-0,94)
Omeprazol 5- hidroxio- omeprazol	40 mg dosis simple	600/100 mg dos veces al día	12	↓	0,66 (0,48-0,90)	0,58 (0,50-0,66)	-
				↓	0,93 (0,71-1,21)	0,84 (0,77-0,92)	-



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Paroxetina	20 mg una vez al día	400/100 mg dos veces al día	16	↓	0,64 (0,59-0,71)	0,61 (0,56-0,66)	0,63 (0,55-0,73)
Pitavastatina	4 mg una vez al día	800/100 mg una vez al día	27	↓	0,96 (0,84-1,09)	0,74 (0,69-0,80)	NA
Pravastatina	40 mg dosis simple	600/100 mg dos veces al día	14	↑	1,63 (0,95-2,82)	1,81 (1,23-2,66)	-
Rifabutina	150 mg día por medio cuando se administra con darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg	600/100 mg dos veces al día	11	↑	0,72 (0,55-0,93)	0,93 (0,80-1,09)	1,64 (1,48-1,81)
25-O-desacetil-rifabutina	300 mg una vez al día cuando se administra sola		11	↑	4,77 (4,04-5,63)	9,81 (8,09-11,9)	27,1 (22,2-33,2)
Sertralina	50 mg una vez al día	400/100 mg dos veces al día	13	↓	0,56 (0,49-0,63)	0,51 (0,46-0,58)	0,51 (0,45-0,57)
Sildenafil	25 mg dosis simple	400/100 mg dos veces al día	16	↑	0,62 (0,55-0,70)	0,97 (0,86-1,09)	-
S-warfarina	10 mg dosis simple	600/100 mg dos veces al día	12	↓	0,92 (0,86-0,97)	0,79 (0,73-0,85)	-
7-OH-S-warfarina			12	↑	1,42 (1,24-1,63)	1,23 (0,97-1,57)	-

‡Los parámetros farmacocinéticos de lopinavir en este estudio fueron comparados con los parámetros farmacocinéticos resultantes de la administración de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día

§Tasa para buprenorfina: la media de C_{max} y AUC_{24} para naloxona fue comparable al administrar buprenorfina/naloxona junto con darunavir/ritonavir o no.

#En comparación con Rifabutina 300 mg una vez al día

^N=11 para el brazo en estudio

□ Declarado como C_T y C_{24} en el prospecto de dolutegravir

*Número máximo de sujetos.

Se realizó un estudio en 12 voluntarios sanos para evaluar el efecto farmacocinético del estado estacionario de darunavir/ritonavir en la actividad del CYP2D6 (usando dextrometorfano como sustrato de prueba), CYP2C9 (usando warfarina como sustrato de prueba) y CYP2C19 (usando omeprazol como sustrato de prueba)

¶La dosis de simeprevir en este estudio de interacciones fue de 50 mg cuando se coadministró con darunavir/ritonavir y de 150 mg cuando se administró en monoterapia

Además de las drogas incluidas en la tabla 3, la interacción entre darunavir/ritonavir y las siguientes drogas no necesitan ajustes de dosis: atazanavir, dolutegravir, efavirenz, etaravina, nevirapina, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (abacavir, emtricitabina, lamivudina,



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

stavudina, tenofovir disoproxil fumarato, zalcitabina, zidovudina), pitavastatina, raltegravir, ranitidina, rilpivirina, omeprazol.

Ritonavir

Potencial de ritonavir de afectar a otras drogas

Ritonavir es un inhibidor de citocromo P 4503A (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 dependiente 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.

El 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. El 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 de drogas significativa clínicamente. La alteración en la dosis o régimen puede ser recomendada en base a los estudios de interacciones de drogas o interacción predicha.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Tabla 4- Interacciones de drogas establecidas y potencialmente significativas

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de darunavir/ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Antirretrovirales		
Inhibidor de proteasa de VIH: atazanavir fosamprenavir	↑ amprenavir ↑ atazanavir ↑ darunavir	Las concentraciones de plasma 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 VIH-1: indinavir	↑ indinavir	No se ha establecido dosis apropiadas para esta combinación, respecto de la eficacia y seguridad.
Inhibidor de proteasa de VIH-1: saquinavir	↑ saquinavir	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 VIH-1: tipranavir	↑ tipranavir	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 aquellas 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 de proteasa de VIH-1: lopinavir/ritonavir	↔ lopinavir	No se han establecido dosis apropiadas de la combinación, no se recomienda la coadministración
Inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa: didanosina	↔ didanosina	La didanosina debe administrarse una hora antes o dos horas después de darunavir/ritonavir (que se administran con las comidas)
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: delavirdina	↑ ritonavir	No se han establecido dosis apropiadas de esta combinación respecto a la seguridad y eficacia.
Antagonista de CCR5: maraviroc	↑ maraviroc	La administración concurrente de maraviroc con ritonavir aumento el nivel plasmático de maraviroc, cuando se administra con darunavir/ritonavir, la dosis de maraviroc debe ser de 150 mg dos veces al día
Inhibidor de integrasa: raltegravir	↓ raltegravir	Los efectos de ritonavir sobre raltegravir con regimenes de dosis superiores a 100 mg dos veces al día no han sido evaluados, sin embargo las concentraciones de raltegravir pueden disminuir con la coadministración



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Otras drogas		
Analgésicos, narcóticos: tramadol propoxifeno fentanilo Tratamiento de dependencia de de opiáceos: metadona buprenorfina buprenorfina/naloxona	↑analgésicos ↑fentanilo ↓metadona ↔ buprenorfina/naloxona ↑ norbuprenorfina (metabolito)	Quando se administran con ritonavir puede necesitarse una disminución de dosis. 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 administra con ritonavir No se requiere ajuste de la dosificación de metadona cuando se inicia la coadministración de darunavir/ritonavir, pero se recomienda monitoreo clínico ya que la dosis de metadona, durante la etapa de mantenimiento, puede necesitar aumentos en algunos pacientes. No se requiere ajustar dosis para buprenorfina o buprenorfina/naloxona con la administración concurrente de darunavir/ritonavir. Se recomienda monitoreo clínico si darunavir/ritonavir y buprenorfina o buprenorfina/naloxona son coadministrados.
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 (Ej. convulsiones)
Antiarrítmicos: beperidil disopiramida lidocaína (sistémica) quinidina amiodarona flecainida propafenona mexiletina	↑ antiarrítmicos	Se debe tener cuidado y se debe monitorear la concentración terapéutica de estas drogas cuando se coadministran con ritonavir



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Drogas oncológicas: dasatinib nilotinib vincristina vinblastina	↑ drogas oncológicas	Las concentraciones de estas drogas pueden aumentar cuando se coadministran con darunavir/ritonavir aumentando el potencial de eventos adversos asociados con estas drogas. Para vincristina y vinblastina, se debe tener cuidado de retener temporalmente darunavir/ritonavir que contiene el régimen antirretroviral en pacientes que desarrollan efectos adversos hematológicos o gastrointestinales significativos en forma concurrente con vincristina o vinblastina. Se debe advertir que si darunavir/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 CYP3A como darunavir/ritonavir.
venetoclax		La coadministración de venetoclax con ritonavir puede aumentar el riesgo de síndrome de lisis tumoral.
Anticoagulante: warfarina	↓↑ warfarina	Se indica un monitoreo inicial frecuente del RIN durante la coadministración de darunavir/ritonavir con warfarina
rivaroxaban	↑ rivaroxaban	Evitar el uso concomitante de rivaroxaban y darunavir/ritonavir. La coadministración de ritonavir y rivaroxaban resulta en una concentración aumentada de rivaroxaban que puede llevar a un aumento en el sangrado
apixaban	↑ apixaban	No está recomendado el uso concomitante de apixaban y darunavir/ritonavir
dabigatran etexilato	↑ dabigatran etexilato	La coadministración de dabigatran etexilato y darunavir/ritonavir no está indicada en ciertos grupos de pacientes con insuficiencia renal, dependiendo de su indicación.
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 fenobarbital	↓ 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.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Antidepresivos: nefazodona Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina paroxetina sertralina	↑antidepresivos	Puede requerirse una disminución de la dosis de estas drogas cuando se coadministran con ritonavir Si sertralina o paroxetina son coadministrados con darunavir/ritonavir, se recomienda un cuidadoso ajuste de dosis de los ISRS en base a una evaluación clínica de la respuesta antidepresiva. Además, a los pacientes con dosis establecidas de sertralina o paroxetina que comienzan el tratamiento con darunavir/ritonavir se les debe controlar la respuesta antidepresiva
Antidepresivos: bupropion	↓bupropion ↓metabolito activo, hidroxibupropion	Administración concurrente de bupropion con ritonavir puede disminuir los niveles de plasma de tanto 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.
Antidepresivos tricíclicos: tricíclicos: amitriptilina desipramina imipramina nortriptilina	↑antidepresivos tricíclicos	Se recomienda reducción de dosis y monitoreo de las concentraciones de los antidepresivos tricíclicos debido a reacciones como náuseas, mareos, hipotensión y síncope.
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 náuseas, mareo, hipotensión y síncope. Si se usa trazodona con un inhibidor de CYP 3 A4 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 posaconazol	↑ketoconazol ↑itraconazol ↓voriconazol ↔ posaconazol	Se deberán monitorear los eventos adversos de darunavir/ritonavir con la administración concomitante de ketoconazol, itraconazol y posaconazol. No se recomiendan altas dosis de ketoconazol o itraconazol (mayores a 200 mg por día) La coadministración de voriconazol y ritonavir 400 mg o dosis más altas 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



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Antigotoso: colchicina	↑ colchicina	<p>Los pacientes que tienen insuficiencia renal o hepática no deben recibir colchicina con ritonavir</p> <p>Tratamiento de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir: 0,6 mg para una dosis, seguida de 0,3 mg una hora después. La dosis debe ser repetida no antes de los 3 días</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar en pacientes con ritonavir dosis máxima de 0,6 mg (puede ser administrada 0,3 mg dos veces al día)</p>
Antiinfecciosos: claritromicina	↑ claritromicina	<p>Para pacientes con insuficiencia renal se debe realizar los siguiente ajustes de dosis: Para pacientes con Clcr 30 a 60 ml por minuto la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 50% Para pacientes con Clcr menor que 30 ml por minuto la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 75%. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con función renal normal.</p>
Antimaláricos artemeter/lumefantrina	↓ artemeter ↓ dihidroartemisinina ↑ lumefantrina ↔ darunavir	<p>La terapia combinada darunavir/ritonavir con artemeter/lumefantrina puede ser utilizada sin ajustes de dosis. Sin embargo, la combinación deberá ser utilizada con precaución ya que la exposición prolongada a lumefantrina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT</p>
Antimicobacterianos: bedaquilina rifabutina rifampina	↑ bedaquilina ↑ rifabutina y metabolito de rifabutina 25-O-desacetilrifabutina ↓ ritonavir	<p>Solo deberá utilizarse junto con ritonavir si la relación riesgo/beneficio lo justifica.</p> <p>Se recomienda reducción de dosis de rifabutina en al menos ¾ de la dosis normal de 300 mg por día (Ej 150 mg día de por medio o 3 veces a la semana). Reducción de dosis posteriores pueden ser necesarias</p> <p>Puede llevar a pérdida de la respuesta virológica. Se deben considerar administrar otros antimicobacterianos como rifabutina</p>



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

rifapentina	↓ darunavir	No se recomienda la administración de darunavir/ritonavir con rifapentina
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 administra con ritonavir
Antipsicóticos: perfenazina risperidona tioridazina quetiapina	↑ antipsicóticos ↑ quetiapina	Se requiere disminuir la dosis cuando estas drogas se administran con ritonavir Inicio de terapia con ritonavir en pacientes que toman quetiapina: Considere una terapia alternativa para el tratamiento de VIH para evitar aumentos en los niveles de quetiapina. De ser necesaria la coadministración, deberá reducirse la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y monitorearse las reacciones adversas asociadas a quetiapina. Para pacientes que van a iniciar la terapia con quetiapina y ya toman ritonavir, léase el prospecto de quetiapina.
Beta bloqueantes: carvedilol 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: amlodipina diltiazem felodipina nifedipina nicardipina verapamilo	↑ bloqueantes de canales de calcio	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	Inicialmente se debe prescribir la dosis mínima de digoxina. Administración concomitante de darunavir/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 darunavir/ritonavir: En pacientes que han recibido darunavir/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 darunavir/ritonavir en pacientes con bosentan:



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

		Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas previas al inicio con ritonavir Luego de al menos 10 días luego del inicio de darunavir/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
Antiviral específico de VHC: simeprevir telaprevir boceprevir	↑ simeprevir ↓ telaprevir ↓ boceprevir	No es recomendable la coadministración de ritonavir con simeprevir, telaprevir o boceprevir
Inhibidor de la HMG-CoA reductasa: atorvastatina rosuvastatina pravastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina ↑ pravastatina	La coadministración de darunavir/ritonavir con inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa puede dar efectos adversos como miopatía. Titular las dosis de atorvastatina, rosuvastatina y pravastatina cuidadosamente y usar la dosis más baja necesaria, o considerar otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa tal como fluvastatina en combinación con darunavir/ritonavir
Inmunosupresores: ciclosporina tacrolimus sirolimus (rapamicina) everolimus	↑ inmunosupresores	Se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica de los inmunosupresores No se recomienda la coadministración de everolimus y darunavir/ritonavir
Esteroides sistémicos /inhalatorios /intranasales /oftálmicos: betametasona ciclesonide fluticasona budesonide dexametasona prednisona metilprednisona mometasona triamcinolona	↑ glucocorticoides ↓ darunavir	La dexametasona sistémica induce el CYP3A y puede por lo tanto disminuir las concentraciones plasmáticas. Esto puede resultar en la pérdida de efecto terapéutico de darunavir. Se deberá considerar el uso de corticoides alternativos. La coadministración con corticoesteroides cuya exposición aumenta considerablemente frente a inhibidores del CYP3A4 aumenta el riesgo de desarrollar síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Se deberán considerar corticoesteroides alternativos (Ej.: beclometasona y prednisolona) cuya farmacocinética y farmacodinámica no se vea tan influenciada por inhibidores fuertes del CYP3A4, en especial para uso a largo plazo.
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
Anticonceptivos orales o parches anticonceptivos: etinilestradiol noretindrona	↓ etinilestradiol ↓ noretindrona	Considerar métodos alternativos de anticoncepción no hormonal



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol	↓ omeprazol	La eficacia de omeprazol disminuye al coadministrarse con darunavir/ritonavir. Se deberá incrementar la dosis de omeprazol en pacientes con síntomas no controlados. Evite el uso de dosis mayores a 40mg/día de omeprazol
Inhibidores de la PDE5: avanafil sildenafil tadalafil vardenafil	↑avanafil ↑sildenafil ↑tadalafil ↑vardenafil	<p>No usar ritonavir con avanafil porque no se ha establecido un régimen de dosificación seguro y efectivo.</p> <p>Se debe tener cuidado cuando se usa sildenafil, tadalafil o vardenafil en pacientes que recibieron ritonavir.</p> <p>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 PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y erección prolongada.</p> <p>Uso de los inhibidores de PDE5 para hipertensión arterial pulmonar: Sildenafil está contraindicado cuando se usa 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 tadalafil con ritonavir:</p> <p>Coadministración de tadalafil en pacientes con ritonavir: En pacientes que reciben ritonavir durante al menos una semana, iniciar tadalafil a una dosis de 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual.</p> <p>Coadministración de ritonavir en pacientes con tadalafil: Evitar el uso de tadalafil durante el inicio de ritonavir. Suspender tadalafil al menos 24 horas previas al inicio de ritonavir. Luego de al menos una semana posterior al inicio de ritonavir, reiniciar tadalafil a 20 mg una vez al día. Aumenta a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual.</p>
		<p>Uso de los inhibidores de PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil: Se recomienda no exceder las siguientes dosis: Sildenafil: 25 mg cada 48 horas Tadalafil: 10 mg cada 72 horas Vardenafil: 2,5 mg cada 72 horas</p> <p>Usar con mayor monitoreo por posibles eventos adversos Está contraindicado el uso de avanafil con darunavir/ritonavir.</p>



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

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	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 prolongado. Se debe considerar reducción de dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
Estimulantes: metanfetamina	↑ metanfetamina	Usar con cuidado. Puede requerirse un descenso en la dosis de metanfetamina cuando se coadministra con ritonavir.

Lamivudina+ abacavir

Uno de los medicamentos presentes en este kit es una dosis fija combinada que contiene abacavir+ lamivudina, por tanto, cualquiera de las interacciones identificadas para estas drogas individualmente, son relevantes para ese medicamento.

Los ensayos clínicos han demostrado que no hay interacciones significativas desde el punto de vista clínico entre abacavir y lamivudina.

Abacavir se metaboliza por las enzimas UDP-glucuroniltransferasa (UGT) y alcohol deshidrogenasa; la administración concomitante con inductores o inhibidores de las enzimas UGT o con compuestos eliminados a través de la enzima alcohol deshidrogenasa puede alterar la exposición a abacavir. Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina es mediada a través de transportadores de cationes orgánicos (TCOs); la administración conjunta de lamivudina con inhibidores de TCO puede aumentar la exposición a lamivudina.

Abacavir y lamivudina no son metabolizados significativamente por enzimas del citocromo P450 (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático.

Por lo tanto, hay una baja probabilidad de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, no-nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por enzimas del citocromo P450.

No se debe agregar a este tratamiento ningún otro medicamento que contenga lamivudina


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781



Tabla 4 - Interacciones medicamentosas de lamivudina+abacavir

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES		
Didanosina /Abacavir	Interacción no estudiada	No se requiere un ajuste de dosis
Didanosina/Lamivudina	Interacción no estudiada	
Zidovudina/ Abacavir	Interacción no estudiada	
Zidovudina/Lamivudina	Lamivudina: AUC ↔	
Zidovudina 300 mg en dosis única	Zidovudina: AUC ↔	
Lamivudina 150 mg en dosis única		
Emtricitabina/Lamivudina	Interacción no estudiada	Debido a las similitudes, a combinación en dosis fija de lamivudina+abacavir no debe ser administrado de forma concomitante con otros análogos de citidina, como la emtricitabina.
MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS		
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interacción no estudiada	No es necesario ajustar la dosis de la combinación en dosis fija de lamivudina+abacavir. Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprima/ sulfametoxazol para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que se debe evitar
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg en dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
ANTICONSULSIVOS		
Fenobarbital/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada.	



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Fenitoína/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis. Monitorear las concentraciones de fenitoína.
ANTI-HISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 DE HISTAMINA)		
Ranitidina/Abacavir	Interacción no estudiada	No se requiere un ajuste de dosis.
Ranitidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Ranitidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
Cimetidina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de dosis
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina.	Interacción no estudiada. La lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina.	Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina
OPIOIDES		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días/600 mg en dosis única, a continuación, 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir: AUC ↔ Cmax ↓35% Metadona: CL/F ↑22%	No se requiere un ajuste de dosis de Los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir. El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesaria la reevaluación de la metadona.
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

RETINOIDES		
Compuestos retinoides (ej. isotretinoína)/Abacavir	Interacción no estudiada. Posible interacción dado que comparten la misma vía de eliminación a través de la alcohol deshidrogenasa	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis
Compuestos retinoides (ej. isotretinoína)/Lamivudina No hay estudios sobre interacciones de medicamentos	Interacción no estudiada.	
MISCELÁNEA		
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg en dosis única/600 mg en dosis única)	Abacavir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔ (Inhibición de la alcohol deshidrogenasa)	No se requiere un ajuste de dosis.
Etanol/Lamivudina	Interacción no estudiada	No se requiere un ajuste de dosis.
Solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) / Lamivudina	Dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica

Abreviaturas: ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = ningún cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo; C_{max} = concentración máxima observada; CL/F = aclaramiento oral aparente

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Darunavir

Se observó un aumento en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares asociados a la dosis tanto en los machos como en las hembras de especies roedoras (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.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

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 clastogénico 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.

Lamivudina+abacavir

No se dispone de datos en animales sobre los efectos de la combinación de abacavir y lamivudina, a excepción de un resultado negativo en el test de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Ni abacavir, ni lamivudina fueron mutagénicos en pruebas con bacterias, pero al igual que otros análogos de nucleósidos, ambos inhiben la replicación del ADN celular en ensayos *in vitro* en mamíferos tales como el ensayo de linfoma en ratón. Los resultados de un test de micronúcleos en ratas *in vivo* con abacavir y lamivudina en combinación fueron negativos.

Lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en estudios *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas hasta 40-50 veces más elevadas que las concentraciones plasmáticas clínicas. Abacavir tiene una



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

débil posibilidad de originar lesiones cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo* a las concentraciones elevadas estudiadas.

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de una combinación de abacavir y lamivudina. En estudios de carcinogenicidad a largo plazo por vía oral realizados con ratas y ratones se demostró la ausencia de potencial carcinogénico de lamivudina. Los estudios de carcinogenicidad realizados con abacavir administrado por vía oral en ratones y ratas, demostraron un incremento en la incidencia tanto de tumores malignos como no malignos. Los tumores malignos aparecieron en la glándula del prepucio de machos y en el clítoris de hembras de ambas especies, así como en glándula tiroides de machos de rata y en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de rata.

La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración de abacavir más elevada de 330 mg/kg/día en ratones y de 600 mg/kg/día en ratas. El tumor de la glándula del prepucio resultó ser una excepción, apareciendo a una dosis de 110 mg/kg. La exposición sistémica en el nivel de no-efecto en ratas y ratones fue equivalente a 3 y 7 veces la exposición sistémica en humanos durante el tratamiento. Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estos datos sugieren que el riesgo de carcinogenicidad en humanos se ve compensado por el posible beneficio clínico.

Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios toxicológicos, el tratamiento con abacavir demostró incrementar el peso del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No existe evidencia a partir de los estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Además, en el hombre no se ha observado autoinducción del metabolismo de abacavir o inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado.

Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 – 24 veces la exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

En estudios de toxicidad reproductiva en animales se observó que lamivudina y abacavir atraviesan la placenta.

Lamivudina no resultó ser teratogénica en los estudios con animales, pero existieron indicios de un incremento en las muertes embrionarias tempranas en conejos con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos. En las ratas no se observó un efecto similar, incluso con una exposición sistémica muy elevada.

Se demostró la existencia de toxicidad debida a abacavir para el embrión en desarrollo y para el feto en ratas pero no en conejos. Estos hallazgos incluyeron una disminución del peso corporal fetal, edema fetal, un aumento de las variaciones en el esqueleto/malformaciones, muertes intrauterinas



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

prematuras y abortos. No se puede extraer ninguna conclusión con respecto al potencial teratogéno de abacavir debido a su toxicidad embriofetal.

En un estudio de fertilidad realizado en ratas, se ha demostrado que abacavir y lamivudina carecen de efecto alguno sobre la fertilidad de machos o hembras.

Embarazo

Darunavir+ritonavir

Darunavir y ritonavir deben usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

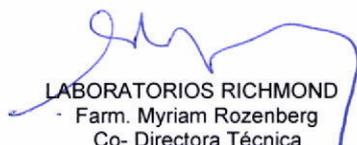
Los datos farmacocinéticos extraídos de estudios en mujeres embarazadas en el segundo o tercer trimestres o posparto indican que la exposición a darunavir/ritonavir como parte de un tratamiento antirretroviral fue menor durante el embarazo que en las 6-12 semanas posparto. La respuesta virológica se conservó en el período del estudio tanto para el brazo de 600/100 mg de darunavir/ritonavir como en el brazo de 800/100 mg de darunavir/ritonavir. No se observó transmisión vertical de madre a hijo para pacientes que se participaron del estudio hasta por lo menos el parto. Hubo buena tolerancia a la medicación durante el embarazo y posparto. No hubo hallazgos de seguridad clínicamente relevantes respecto del perfil de seguridad de darunavir/ritonavir en adultos infectados con VIH-1.

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 indican que el índice de tasa de anomalías congénitas no aumenta en comparación a las tasas observadas en los sistemas de vigilancia de anomalías congénitas de la población general.

Se realizó la misma observación para darunavir en una cantidad menor de pacientes (615 nacimientos vivos, con 385 expuestos en el primer trimestre de embarazo y 230 expuestos en el segundo/tercer trimestres).

Respecto de ritonavir, se han reportado prospectivamente 2,3% de defectos en los recién nacidos que fueron expuestos a ritonavir en el primer trimestre y 2,9 % en los recién nacidos que fueron expuestos a ritonavir en el segundo y tercer trimestre de embarazo, sin diferencia significativa con los defectos de nacimiento ocurridos en hijos de madres no expuestas (2,7%)

La prevalencia de defectos de nacimiento para hijos de madres expuestas a darunavir fue del 2,6% para madres expuestas en el primer trimestre y del 1,7% para madres expuestas en el segundo y tercer trimestres.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

En los estudios en animales con ritonavir, no hubo malformaciones relacionadas con el tratamiento cuando ritonavir se administró a ratas preñadas o conejos a dosis que producen una exposición sistémica (AUC) equivalente a 1/3 menos de la dosis recomendada a la dosis diaria recomendada para humanos. El desarrollo de toxicidad observada en ratas (resorciones tempranas, disminución del peso fetal corporal y retrasos en la osificación y variaciones en el desarrollo) ocurrieron con una dosis tóxica materna a una concentración equivalente a aproximadamente 1/3 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 menor a 1/5 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 superficial corporal.

Estudios de reproducción realizados con darunavir en animales no dieron evidencia de embriotoxicidad ni teratogenia en ratones, ratas y conejos. En estos estudios, los niveles de exposición (basado en AUC) fueron mayores en ratas (3 veces mayor); en cambio, en ratones y conejos la exposición fue menor (menor a la mitad) comparando con los resultados en humanos al régimen de darunavir/ritonavir.

Lamivudina+abacavir

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales, así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Estudios con abacavir en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo del embrión y del feto en las ratas, pero no en conejos. Los estudios con lamivudina en animales mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos pero no en ratas. Tanto lamivudina como abacavir pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En los seres humanos se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de abacavir y lamivudina.

En mujeres embarazadas tratadas con abacavir, más de 800 casos de exposición después del primer trimestre y más de 1.000 casos de exposición después del segundo y tercer trimestre indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal. En mujeres embarazadas tratadas con lamivudina,



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

más de 1.000 casos de exposición después del primer trimestre y más de 1.000 casos de exposición después del segundo y tercer trimestre indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal. No existen datos sobre el uso de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir en el embarazo, sin embargo en base a esos datos, el riesgo malformativo en los seres humano es poco probable.

Para las pacientes coinfectadas con hepatitis que estén siendo tratadas con un medicamento que contenga lamivudina como y posteriormente queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

Disfunción mitocondrial

Lamivudina+abacavir

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos intraútero y/o parto a análogos de nucleósidos.

Lactancia

Darunavir+ritonavir

Existen datos de ritonavir en leche materna, pero no hay información de las consecuencias clínicas en infantes. Se desconoce si darunavir es secretado 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.

Lamivudina+abacavir

Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Abacavir también se excreta en la leche humana.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (<4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de abacavir y lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

Darunavir

No se han observado en ratas efectos en la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano al exponerlas a darunavir.

Ritonavir

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.

Lamivudina+abacavir

Estudios en animales mostraron que ni abacavir ni lamivudina han tenido ningún efecto sobre la fertilidad.

Empleo en ancianos

Darunavir+ritonavir

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.

Lamivudina+abacavir

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.

Empleo en pediatría

Lamivudina+abacavir

Abacavir se absorbe bien y rápidamente cuando se administran a niños las formulaciones orales. Los estudios farmacocinéticos pediátricos han demostrado que la administración de la dosis una vez al día proporciona un AUC₂₄ equivalente a la administración dos veces al día de la dosis diaria total para ambas formulaciones, comprimidos y solución oral.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente de 58 al 66%) fue menor y más variable en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos pediátricos con formulaciones en comprimidos han demostrado que la dosis una vez al día proporciona un AUC₂₄ equivalente a la dosis dos veces al día de la misma dosis diaria total.

Insuficiencia renal

Darunavir+ritonavir

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 hemodiálisis o diálisis peritoneal. La farmacocinética de darunavir no se ve afectada en sujetos infectados con HIV-1 con insuficiencia renal moderada (CL_{cr} entre 30-60 mL/min, n=20). No hay información farmacocinética disponible en pacientes infectados con HIV-1 con insuficiencia renal severa o terminal.

Lamivudina+abacavir

Se han obtenido datos farmacocinéticos para abacavir y lamivudina de por separado. Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de abacavir inalterado en orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal en fase terminal es similar a la de pacientes con función renal normal. Ensayos con lamivudina demuestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con disfunción renal debido a la disminución del aclaramiento. No se recomienda el uso de la dosis fija combinada de lamivudina 300+abacavir (como sulfato) 600 mg en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de dosis necesario.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Insuficiencia hepática

Darunavir+ritonavir

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 en 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 se recomiendan para el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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.

Lamivudina+abacavir

Se han obtenido datos farmacocinéticos para abacavir y lamivudina por separado.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibieron una dosis única de 600 mg de abacavir; la mediana (rango) valor AUC fue de 24,1 (10,4 a 54,8) ug.h/ml. Los resultados (IC 90%) indicaron que, por término medio, el AUC de abacavir aumentó 1,89 veces (1,32;2,70) y que la semivida de abacavir aumentó 1,58 veces (1,22; 2,04). No es posible una recomendación definitiva acerca de la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir.

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. En base a los datos obtenidos para



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

abacavir, la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg no está recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lamivudina

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se deben tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de la combinación a dosis fija de lamivudina+abacavir al considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

Género

Darunavir+ritonavir

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

Darunavir+ritonavir

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

Darunavir+ritonavir

Darunavir

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) de moderada intensidad (\geq Grado 2) para pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día fueron: diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal y erupción.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

2,3% de los pacientes de darunavir /ritonavir discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Otras reacciones reportadas ($\geq 2\%$) de moderada intensidad (\geq Grado 2) fueron: Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos; Trastornos generales y del sitio de aplicación: fatiga; Trastornos del metabolismo y la nutrición: anorexia; Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza; Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: erupción.

Reacciones adversas menos comunes

Las reacciones adversas de al menos intensidad moderada (\geq Grado 2) reportadas para al menos 2% de pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día, que no habían recibido tratamiento previo se enumeran debajo por sistema corporal:

- Trastornos gastrointestinales; pancreatitis aguda, dispepsia, flatulencia
- Trastornos generales y del sitio de aplicación: astenia
- Trastornos hepato biliares: hepatitis aguda (Ej.: hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad)
- Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad a la droga, síndrome de reconstitución inmune
- Trastornos del 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

Anormalidades de laboratorio

Alteraciones de laboratorio grado 2 a 4 que representan un empeoramiento respecto a valores basales en pacientes adultos en tratamiento con darunavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día, sin tratamiento antirretroviral previo.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Tabla 5- Anormalidades de laboratorio

Parámetro de laboratorio (%)	Límite	Darunavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día + OBR
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 - 7,70 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%

OBR= Régimen acompañante óptimo (Optimized Background Regimen)

LSN: Limite superior normal

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B y/o hepatitis C

En sujetos coinfectados con el virus de hepatitis B o C en tratamiento con darunavir/ritonavir, la incidencia de efectos adversos y anomalías químicas clínicas no fueron estadísticamente diferentes en sujetos bajo tratamiento con darunavir/ritonavir en comparación con los no infectados, excepto por las enzimas hepáticas.

La exposición farmacocinética en pacientes coinfectados es comparable a aquella en sujetos no coinfectados.

Experiencia posmarketing

Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntarias de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a la droga.

Darunavir

Se ha reportado redistribución de grasa corporal.

Se han reportado rara vez rabdomiólisis (asociada con la coadministración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y darunavir/ritonavir), necrólisis tóxica epidérmica, pustulosis exantémica aguda generalizada y síndrome de sensibilidad por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS).



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Ritonavir

Cuerpo como un todo

Se han reportado deshidratación, generalmente asociada con síntomas gastrointestinales y a veces resultando en hipotensión, síncope o insuficiencia renal. También han 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, 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 budesonida.

Sistema nervioso

Ha habido reportes de convulsiones.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos

Necrolisis epidérmicas tóxicas

Lamivudina+abacavir

Tabla 6 - Reacciones adversas de lamivudina y abacavir

Sistema corporal	Frecuencia	Lamivudina	Abacavir
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia.	
	Muy raras	Aplasia eritrocitaria pura.	
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes		Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes		Anorexia
	Muy raras	Acidosis láctica	Acidosis láctica



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza, insomnio.	Cefalea
	Muy raras	Neuropatía periférica (o parestesia).	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos, síntomas nasales.	
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea.	Náuseas, vómitos, diarrea.
	Raras	Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero.	Se han comunicado casos de pancreatitis : si bien no es seguro que exista relación causal con el tratamiento con abacavir
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT).	
	Raras	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea, alopecia.	Erupción (sin síntomas sistémicos)
	Raras	Angioedema	
	Muy raras		Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia, alteraciones musculares	
	Raras	Rabdomiólisis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, malestar general, fiebre	Fiebre, letargo, fatiga

Hipersensibilidad a abacavir

Los signos y síntomas de las RHS se describen a continuación. Estos se han identificado o bien en los ensayos clínicos o en vigilancia poscomercialización.

Aquellos que se han notificado en **al menos un 10%** de pacientes con reacción de hipersensibilidad aparecen en **negrita**.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tienen fiebre y/o erupción (normalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, sin embargo, algunas reacciones han tenido lugar sin erupción ni fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o constitucionales como letargo y malestar.

Cutáneos: Erupción (generalmente maculopapular o urticariforme)



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Tracto gastrointestinal: **Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal,** úlceras bucales

Tracto respiratorio: **Disnea, tos,** dolor de garganta, síndrome de distress respiratorio en el adulto, fallo respiratorio

Otros: **Fiebre, letargo, malestar,** edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia

Neurológicos/Psiquiátricos: **Cefalea,** parestesias

Hematológicos: Linfopenia

Hepáticos/Pancreáticos: **Pruebas de función hepática elevadas,** hepatitis, fallo hepático

Musculoesqueléticos: **Mialgia,** raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada

Urológicos Creatinina elevada, fallo renal

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran con el tratamiento prolongado y puede suponer una amenaza para la vida y en casos raros, han sido fatales.

Reiniciar abacavir tras una RHS con abacavir puede resultar en una rápida reaparición de los síntomas en cuestión de horas. La recurrencia de las RHS es normalmente más grave que en la aparición inicial y puede incluir una hipotensión que pueda ser potencialmente mortal, e incluso mortal. Han tenido lugar reacciones similares de forma no frecuente tras reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que tuvieron solamente uno de los síntomas clave de hipersensibilidad antes de interrumpir abacavir y en muy raras ocasiones también se ha observado en pacientes que han reiniciado el tratamiento sin síntomas precedentes de RHS (ej. pacientes que anteriormente se habían considerado tolerantes a abacavir).

Peso y parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento Antirretroviral.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa

SOBREDOSIFICACIÓN

Darunavir/ritonavir

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 diálisis sea beneficiosa en la eliminación de cualquiera de las dos drogas.

Lamivudina+abacavir

No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con abacavir o lamivudina aparte de las enumeradas como reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente para determinar la toxicidad y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que sea necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque ello no se ha estudiado. Se desconoce si abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg.

Los comprimidos recubiertos de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg son color verde, visualmente homogéneos, oblongos, biconvexos, ranurados en ambas caras, con la inscripción "VN" en una de sus caras.

Los comprimidos recubiertos de la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg+abacavir son rosas, oblongos, lisos, biconvexos, con la inscripción "SE" en una de sus caras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 57.702 y CERTIFICADO N° 56.195

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial

Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

Laboratorios Richmond S. A. C. I. F.

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

"Fecha de revisión última....."


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

60

IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS RICHMOND

Elvira Zini
Apoderada

Página 65 de 85



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68917508 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 60 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:02:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:02:05 -03:00



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VIRONTAR® QUAT PACK

DARUNAVIR 800 mg – RITONAVIR 100 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg – ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

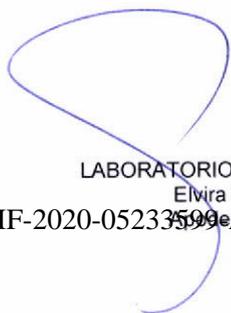
FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir	800,00 mg
Ritonavir	100,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	200,00 mg
Crospovidona	82,40 mg
Copovidona	46,70 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	216,20 mg
Estearato de Magnesio	17,30 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	8,60 mg
Crospovidona Micronizada	28,80 mg
Hipromelosa 2910/5	16,50 mg
Polietilenglicol 8000	4,50 mg
Dióxido de Titanio	3,00 mg
Talco	17,60 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada	8,00 mg
Laca Indigotina	0,20 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,20 mg


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

1


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300 mg
Abacavir (como sulfato)	600 mg
Almidón pregelatinizado	143,5 mg
Croscarmelosa sódica	67,50 mg
Celulosa microcristalina PH 102	40,50 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54 mg
Talco	39 mg
Estearato de magnesio	13,5 mg
Hidroxiopropil metil celulosa	9,75 mg
Polietilenglicol 8000	2,70 mg
Dióxido de titanio	0,5025 mg
Lactosa micronizada	4,95 mg
Óxido de hierro rojo	0,0975 mg

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **VIRONTAR® QUAT PACK** y cada vez que obtenga su nueva receta. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza lo conversado con su médico acerca de su condición médica o tratamiento.

1. ¿Qué es **VIRONTAR® QUAT PACK**?

VIRONTAR® QUAT es un kit multiempaque que contiene comprimidos recubiertos de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg y comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg-abacavir (como sulfato) 600 mg. Este kit está indicado para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1).

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **VIRONTAR® QUAT PACK**?

Darunavir/ritonavir

Antes de usar el medicamento que contiene darunavir/ritonavir consulte a su médico si Ud.:

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

2

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



- Es alérgico a cualquiera de las drogas que componen este medicamento: darunavir y ritonavir, o cualquiera de sus excipientes.
- Tiene problemas en el hígado, incluyendo hepatitis B o hepatitis C
- Es alérgico a los medicamentos derivados de sulfamida
- Tiene problemas cardíacos
- Tiene diabetes
- Tiene hemofilia o problemas de hemorragias
- Está embarazada o planeando quedar embarazada. Se desconoce si darunavir/ritonavir puede dañar a su bebé aún no nacido
- Está utilizando un método anticonceptivo hormonal ya que la medicación podría reducir su efectividad
- Está dando de amamantar o planea dar de amamantar. No amamante si desconoce si tanto darunavir como ritonavir pueden pasar a su bebé en la leche del pecho materno y si eso puede dañar a su bebé. Asimismo, las madres que tienen VIH-1 no deben amamantar porque el virus VIH-1 puede pasar al bebé en la leche materna. Consulte a su médico la mejor manera de alimentar a su bebé

Consulte a su médico sobre todos los medicamentos que está tomando incluyendo medicamentos de venta libre, vitaminas y hierbas medicinales. Usar el medicamento que contiene darunavir+ritonavir puede afectar la manera en que los otros medicamentos trabajan y los otros medicamentos pueden afectar la manera en que el medicamento que contiene darunavir+ritonavir trabaja.

Darunavir+ritonavir puede interactuar con otros medicamentos y causar eventos adversos serios. Es importante conocer los medicamentos que no deberían ser tomando con el medicamento que contiene darunavir+ritonavir

Consulte especialmente a su médico si Ud. toma:

- Otros medicamentos para tratar el HIV
- Alfuzocina
- Anticonceptivos basados en estrógenos (para control de la natalidad). El medicamento que contiene darunavir+ritonavir puede reducir la efectividad de los anticonceptivos. Debe tomar precauciones adicionales para control de la natalidad tales como el uso de preservativo.
- Medicamentos para calmar los dolores como tramadol, propoxifeno o meperidina
- Medicamentos para tratar el abuso de alcohol como disulfiram.
- Medicamentos para su corazón como disopiramida, mexiletin, bepridil, lidocaína, quinidina, amiodarona, dronedarona, digoxina, flecainida, propafenona
- Warfarina, rivaroxaban



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

- Medicamentos para el tratamiento de convulsiones como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, divalproex, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína
- Cisaprida
- Medicamentos para las infecciones como claritromicina, rifabutina, rifampina, atovacuana, bedaquilina, quinina o metronidazol.
- Medicamentos para las infecciones con hongos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol
- Colchicina, sobre todo en caso de enfermedad del hígado o riñones
- Dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Medicamentos usados para tratar la presión arterial, ataques cardíacos, insuficiencia cardíaca o para disminuir la presión en el ojo como metoprolol, timolol
- Midazolam oral o por inyección, triazolam
- Medicamentos para la enfermedad cardíaca como felodipina, nifedipina, diltiazem, nocardipina, verapamilo
- Esteroides como dexametasona, fluticasona, budenosina o prednisona
- Bosentan
- Medicamentos para tratar la hepatitis C crónica como simeprevir, boceprevir, telaprevir
- Medicamentos para el colesterol como pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, lovastatina, simvastatina
- Medicamentos para prevenir la falla en el trasplante de órganos como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
- Medicamentos para enfermedad pulmonar como teofilina y salmeterol
- Medicamentos narcóticos como metadona, buprenorfina, buprenorfina/naloxona, fentanilo.
- Medicamentos para tratar la esquizofrenia como risperidona, tioridazina
- Medicamentos para tratar la disfunción eréctil o hipotensión pulmonar como avanafil, sildenafil, vardenafil, tadalafil. De estar utilizando avanafil, su médico deberá cambiarlo por otro medicamento.
- Medicamentos para tratar la ansiedad, depresión o trastorno de pánico como sertralina, paroxetina, buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, nefazodona, bupropion, desipramina, trazadona, fluoxetina, amitriptilina, nortriptilina.
- Medicamentos para las náuseas y vómitos como dronabinol o perfenazina.
- Medicamentos para el cáncer como Dasatinib, nilotinib, vincristina o vinblastina.
- Medicamentos para tratar la malaria como artemeter/lumefantrina



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

- Pimozida
- Metanfetamina
- Medicamentos para tratar la psicosis como quetiapina
- Lurasidona
- Ranolazina

Esta no es una lista completa de medicamentos por los cuales debe consultar a su médico. Conozca los medicamentos que está tomando. Guarde una lista de ellos para mostrarle a su médico o farmacéutico cuando Ud. reciba un nuevo medicamento. No comience a tomar ningún medicamento nuevo mientras esté tomando el medicamento que contiene darunavir+ritonavir sin previamente consultar con su médico.

El medicamento que contiene darunavir+ritonavir no cura la infección con VIH o sida y Ud. puede continuar experimentando enfermedad asociada con VIH-1, incluyendo infecciones oportunistas.

Evite hacer cosas que puedan distribuir la infección de VIH-1:

- No comparta agujas u otros equipamientos de inyección
- No comparta elementos personales que tengan sangre o fluidos del cuerpo sobre ellos, como cepillos de dientes o afeitadoras.
- No tenga ningún tipo de relación sexual sin protección. Siempre practique sexo seguro usando preservativo para disminuir la probabilidad de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.

Consulte a su médico si Ud. tiene dudas con respecto a cómo prevenir el contagio de VIH a otras personas.

Lamivudina+abacavir

No tome la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato)

• si es **alérgico** (*hipersensible*) a abacavir (o a cualquier otro medicamento que contenga abacavir —

Lea atentamente toda la información sobre reacciones de hipersensibilidad.

Consulte a su médico si piensa que le afecta alguna de estas circunstancias. Algunas personas que toman la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) u otros tratamientos combinados frente al VIH tienen mayor

5

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si tiene una **enfermedad hepática moderada o grave**
- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
- si tiene algún un **problema de riñón**.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) si padece alguna de estas circunstancias. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad a abacavir
Incluso los pacientes que no presentan el gen HLA-B*5701 pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad** (una reacción alérgica grave).

Lea atentamente la información sobre reacciones de hipersensibilidad en este prospecto.

Riesgo de ataque al corazón

No puede excluirse una asociación entre el tratamiento con abacavir y un riesgo aumentado de ataque al corazón.

Informe a su médico si tiene problemas de corazón, fuma o sufre de enfermedades que puedan aumentar su riesgo de enfermedad cardiaca como la tensión sanguínea alta y la diabetes. No deje de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) a menos que su médico se lo aconseje.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato).

Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz

6

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233509-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

Uso de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato).

Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato):

- emtricitabina, para tratar la **infección por el VIH**
- otros medicamentos que contengan lamivudina, utilizados para tratar la **infección por el VIH o la hepatitis B**
- altas dosis de **cotrimoxazol** (asociación de trimetoprima y sulfametoxazol), un antibiótico
- **cladribina**, utilizada para tratar la **leucemia de células pilosas**.

Informe a su médico si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos.

Algunos medicamentos interaccionan con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato)

Éstos incluyen:

- **fenitoína**, para tratar la **epilepsia**.

Informe a su médico si está tomando fenitoína. Su médico puede necesitar hacerle un seguimiento mientras esté tomando La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato).

- **metadona**, usada como **sustituto de la heroína**. Abacavir aumenta la velocidad a la cual la metadona se elimina del organismo. Si está tomando metadona, deberá ser controlado por si sufre algún síntoma de abstinencia. Puede necesitar que su dosis de metadona sea modificada.

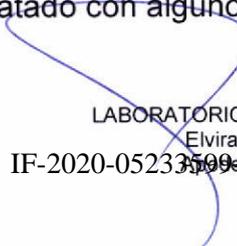
Informe a su médico si está tomando metadona.

- medicamentos (generalmente líquidos) que contengan **sorbitol y otros polialcoholes** (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol), si se toman con regularidad.

Informe a su médico o farmacéutico si está siendo tratado con alguno de éstos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

7


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Embarazo

No se recomienda el uso de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) durante el embarazo. La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. Si ha estado tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron INTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna. Una pequeña cantidad de los componentes de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) también puede pasar a la leche materna. Si está dando el pecho, o tiene dudas sobre la lactancia: consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) puede provocar efectos adversos que pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Consulte con su médico acerca de su capacidad para conducir o manejar máquinas mientras está tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato)

3. ¿Cómo utilizar VIRONTAR® QUAT PACK?

Antes de tomar los medicamentos que contiene el kit VIRONTAR® QUAT PACK siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Se debe administrar 1 comprimido recubierto que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg junto con 1 comprimido recubierto que contiene lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg. El comprimido recubierto que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg debe tomarse con alimentos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

8


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



Existen distintas preparaciones disponibles de darunavir, abacavir o lamivudina por separado para los casos en donde se requiera la interrupción o un ajuste de la dosis en alguno de los principios activos. En estos casos, el médico puede llegar a aconsejarle que deje de tomar los medicamentos que contiene el kit **VIRONTAR® QUAT PACK** y pasarlo a otro tratamiento.

Darunavir+ritonavir

Degluta los comprimidos de darunavir+ritonavir enteros con un vaso de agua. Si Ud. tiene dificultades para tragar comprimidos, consulte a su médico. Ud. puede estar necesitando un medicamento diferente.

Evite quedarse sin medicación, prevea de conseguirla antes de que se acabe. Es importante que realice todas las tomas, sin saltarse alguna.

Si Ud. tomó comprimidos de más llame a su médico o vaya al hospital más cercano inmediatamente.

¿Qué hacer si se olvida una dosis?

Si se olvida una dosis, haga la toma tan pronto como le sea posible, y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. De ser un horario cercano a su próxima dosis, no tome la dosis olvidada.

Si Ud. se olvida una dosis del medicamento que contiene darunavir+ritonavir, no duplique la próxima dosis. No tome ni más ni menos que la dosis prescrita de ese medicamento en cada momento.

Lamivudina+abacavir

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Trague los comprimidos enteros, con un poco de agua.

La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) puede tomarse con o sin alimentos


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Mantenga un contacto regular con su médico

La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) ayuda a controlar su estado. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Puede continuar desarrollando otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) sin hablar primero con su médico.

Si toma más la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) del que debe

Si accidentalmente toma más la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) del que debe, comuníquese a su médico, o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano para más información.

Si olvida tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato)

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe con su tratamiento habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Es importante tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) de forma regular, dado que la ingesta irregular de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) puede incrementar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad.

Si ha interrumpido el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato)

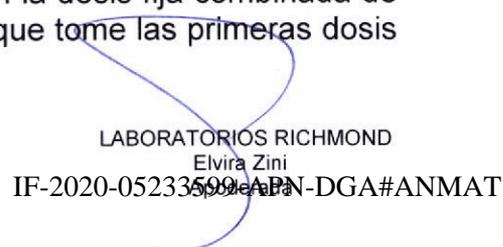
Si por alguna razón, ha dejado de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato), especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad.

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber relación, le indicará que nunca debe volver a tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) o cualquier otro medicamento que contenga abacavir. Es importante que siga esta advertencia.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato), puede pedirle que tome las primeras dosis


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

10


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica por si fuese necesario.

3. Posibles efectos adversos

Existe la posibilidad de que los medicamentos contenidos en **VIRONTAR® QUAT PACK** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Darunavir+ritonavir

Problemas hepáticos. Algunas personas han desarrollado problemas hepáticos que pueden ser amenazantes para la vida. Su médico debe pedirle que se haga análisis de sangre antes y durante el tratamiento con darunavir+ritonavir. Si Ud. tiene hepatitis B o C crónica, su médico debe controlar sus análisis de sangre con más frecuencia porque tiene una probabilidad aumentada de desarrollar problemas hepáticos.

Consulte a su médico si Ud. tiene algunos de los signos y síntomas de problemas hepáticos:

- Orina oscura (de color parecido al té)
- Color amarillo en la piel o blancos del ojo
- Materia fecal de color pálida /movimientos intestinales
- Náuseas
- Vómitos
- Dolor o sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas
- Pérdida del apetito
- Piel con picazón
- Cansancio

Problemas del páncreas: Consulte con su médico si tiene signos o síntomas de pancreatitis como

- Náuseas
- Vómitos
- Dolor estomacal (abdominal)

Reacciones alérgicas. El medicamento que contiene darunavir+ritonavir puede causar reacciones de la piel graves o amenazantes de la vida o erupción. A veces estas reacciones de la piel y erupciones de la piel pueden volverse graves y requiere tratamiento en un hospital. Debe llamar a su médico inmediatamente si Ud. desarrolla una erupción. Sin embargo, suspenda la toma del medicamento que contiene darunavir+ritonavir y llame inmediatamente a su



médico si Ud. desarrolla un cambio en la piel con los síntomas siguientes de reacción alérgica grave:

- Dificultad al respirar
- Sibilancias
- Mareo o desvanecimiento
- Opresión en la garganta o ronquera
- Latidos fuertes en el pecho, palpitaciones (taquicardia)
- Sudoración
- Hinchazón en la piel, labios o lengua
- Fiebre
- Cansancio
- Dolor muscular o de articulaciones
- Ampollas o lesiones de la piel
- Ulceras o llagas en la boca
- Ojos inflamados o rojos o conjuntivitis.

La erupción ocurrió más frecuentemente en personas que tomaron darunavir con raltegravir que con cualquiera de estas drogas por separado, pero generalmente fue leve.

Cambios en la actividad eléctrica de su corazón llamada prolongación PR, que puede causar latidos del corazón irregulares. Consulte a su médico inmediatamente si Ud. tiene síntomas como:

- Mareos
- Aturdimiento
- Sentirse debilitado o desmayarse
- Latidos cardíacos anormales

Aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos. Su médico debe enviarlo a hacerse análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con darunavir+ritonavir y controlar regularmente si hay un aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos.

Diabetes y nivel de azúcar elevado en sangre (hiperglucemia). Algunas personas que toman inhibidores de proteasa, incluyendo darunavir, pueden aumentar su nivel de azúcar en sangre, desarrollar diabetes o empeorar su diabetes. Consulte a su médico si Ud. percibe que tiene más sed o que orina más mientras toma darunavir+ritonavir.

Cambios en la grasa del cuerpo. Estos cambios pueden ocurrir en personas que toman terapia antirretroviral. Los cambios pueden incluir una cantidad aumentada de grasa en la espalda dorsal y el cuello (giba de búfalo), pechos y alrededor de la espalda, pecho y área estomacal. También puede ocurrir pérdida de grasa de brazos, piernas, y rostro. La causa exacta y los efectos de salud a largo plazo de estos estados clínicos son desconocidos.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Cambios en su sistema inmune (síndrome de reconstitución inmune) puede ocurrir cuando comienza a tomar los medicamentos de VIH. Su sistema inmune puede fortalecerse y comenzar a confrontar infecciones que han estado escondidas en su organismo por un largo tiempo. Consulte a su médico inmediatamente si Ud. comienza a tener nuevos síntomas luego de comenzar con su medicación para el VIH.

Aumento de hemorragia en hemofílicos. Algunas personas con hemofilia tienen hemorragia aumentada con los inhibidores de proteasa como darunavir.

Los efectos adversos más frecuentes del medicamento que contiene darunavir+ritonavir incluyen:

- Debilidad o cansancio
- Diarrea
- Náuseas
- Erupción
- Dolor de cabeza
- Dolor abdominal
- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Cambios en el gusto
- Mareos
- Sensación de hormigueo o entumecimiento en manos o pies o alrededor de los labios

Consulte a su médico si Ud. tiene algún efecto adverso que le moleste o que persiste.

Estos no son los únicos posibles efectos adversos de darunavir+ritonavir.

Lamivudina+abacavir

Durante el tratamiento frente al VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos frente al VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

13


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



enfermedad producida por el VIH. Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.

Incluso los pacientes que no presentan el gen HLA-B*5701 pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad (una reacción alérgica grave), descrita en este prospecto en el recuadro llamado "Reacciones de hipersensibilidad".

Es muy importante que lea y comprenda la información sobre esta grave reacción.

Además de los efectos adversos listados a continuación para la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato), se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado frente al VIH.

Reacciones de hipersensibilidad

Abacavir puede producir una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad.

Estas reacciones de hipersensibilidad se han observado con más frecuencia en personas que tomaban medicamentos que contenían abacavir.

¿Quién sufre estas reacciones?

Cualquier persona que esté tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, que podría poner en riesgo su vida si continúa tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato).

Usted tiene más probabilidad de desarrollar esta reacción si tiene un gen llamado **HLA-B*5701** (pero puede sufrir dicha reacción incluso si no tiene este gen). Antes de iniciar el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato), le deberían haber realizado la prueba de detección de este gen. **Si sabe que tiene este gen, dígaselo a su médico antes de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato).**

Alrededor de 3 a 4 de cada 100 pacientes tratados con abacavir en un ensayo clínico que no presentaban el gen HLA-B*5701 desarrollaron una reacción de hipersensibilidad.

¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas más frecuentes son:

fiebre (temperatura elevada) y **erupción cutánea**.

Otros signos frecuentemente observados son:

- náuseas (malestar), vómitos, diarrea, dolor abdominal (estómago) y cansancio excesivo.

Otros síntomas pueden incluir:



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

- Dolor de las articulaciones o músculos, hinchazón del cuello, dificultad respiratoria, dolor de garganta,
- tos, dolor de cabeza ocasional, inflamación en el ojo (*conjuntivitis*), úlceras bucales, tensión
- sanguínea baja y hormigueo o entumecimiento de las manos o pies.

¿Cuándo ocurren estas reacciones?

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato), pero es más probable que lo hagan en las primeras 6 semanas de tratamiento.

Contacte con su médico inmediatamente:

1. si tiene una erupción cutánea o bien
2. si tiene síntomas incluidos en al menos 2 de los siguientes grupos:
 - fiebre
 - dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
 - náuseas o vómitos, diarrea o dolor abdominal
 - cansancio excesivo o dolores o malestar general.

Su médico puede aconsejarle dejar de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato).

Si ha dejado de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato)

Si ha dejado de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA a tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) o cualquier otro medicamento que contenga abacavir**

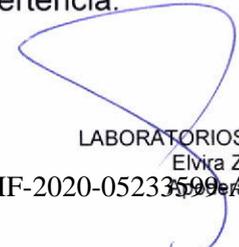
Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de tensión arterial que puede representar un riesgo para su vida u ocasionarle la muerte.

Si por alguna razón, ha interrumpido el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.** Es importante que siga esta advertencia.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

15


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

Ocasionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han desarrollado en personas que vuelven a tomar abacavir, tras haber tenido un sólo síntoma de los incluidos en la Tarjeta de Información antes de que dejaran de tomarlo.

Muy raramente, las reacciones se han desarrollado en personas que reinician el tratamiento con abacavir, pero que no tuvieron ningún síntoma de hipersensibilidad antes de dejar de tomarlo.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato), puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica por si fuese necesario.

Si es hipersensible a la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato), debe devolver todos sus comprimidos de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) sin usar, para que sean eliminados de forma segura. Consulte con su médico o farmacéutico.

Efectos adversos frecuentes

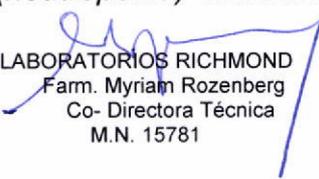
Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- reacción de hipersensibilidad
- dolor de cabeza
- vómitos
- malestar (*náuseas*)
- diarrea
- dolor de estómago
- pérdida de apetito
- cansancio, falta de energía
- fiebre (temperatura elevada)
- sensación de malestar general
- dificultad para conciliar el sueño (*insomnio*)
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- erupción cutánea
- pérdida de cabello.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas y pueden reflejarse en los análisis de sangre:

recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*) aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado una


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

16

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

disminución en el número de células implicadas en la coagulación sanguínea (*trombocitopenia*).

Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** personas:

- alteraciones hepáticas, como ictericia, aumento del tamaño del hígado o hígado graso, inflamación (hepatitis)
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- rotura del tejido muscular.

Los efectos adversos raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- aumento de una enzima llamada *amilasa*.

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000** personas:

- entumecimiento, sensación de hormigueo en la piel (pinchazos)
- sensación de debilidad en las extremidades
- erupción de la piel, que puede formar ampollas que parecen pequeñas dianas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme)
- erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y los genitales (síndrome de Stevens-Johnson), y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica)
- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre).

Si nota cualquiera de estos síntomas contacte con un médico urgentemente.

Un efecto adverso muy raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Si sufre efectos adversos

Informe a su médico o farmacéutico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados, como la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato), pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

17


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



Síntomas de infección e inflamación

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Tales infecciones pueden haber estado "latentes" y no haber sido detectadas por el sistema inmunitario debilitado antes de que se comenzara el tratamiento. Después de comenzar el tratamiento, el sistema inmunológico se vuelve más fuerte, de forma que empieza a luchar contra estas infecciones, que pueden causar síntomas de infección o inflamación. Los síntomas generalmente incluyen **fiebre**, además de algunos de los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dificultad para respirar.

En casos raros, como el sistema inmunológico se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos (*trastornos autoinmunitarios*). Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

- palpitaciones (latidos cardíacos rápidos o irregulares) o temblor
- hiperactividad (excesiva inquietud y movimiento)
- debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo.

Si observa cualquier síntoma de infección e inflamación o si usted nota cualquiera de los síntomas anteriores:

Informe a su médico inmediatamente. No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

Puede tener problemas con sus huesos

Algunos pacientes que reciben un tratamiento combinado frente al VIH desarrollan una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis*. Con esta enfermedad, parte del tejido óseo muere debido a una reducción del aporte de sangre al hueso. Las personas tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad:

- si han estado tomando un tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

- si también toman unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cómo debe conservarse VIRONTAR® QUAT PACK?

Conserve **VIRONTAR® QUAT PACK** a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

19

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg.

Los comprimidos recubiertos de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg son color verde, visualmente homogéneos, oblongos, biconvexos, ranurados en ambas caras, con la inscripción "VN" en una de sus caras.

Los comprimidos recubiertos de la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg+abacavir son rosas, oblongos, lisos, biconvexos, con la inscripción "SE" en una de sus caras

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 57.702 y CERTIFICADO N° 56.195

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas."

"Fecha de revisión última....."


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

20


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68917508 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:09:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:09:05 -03:00



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR® QUAT PACK

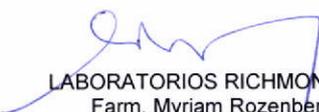
PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

VIRONTAR® QUAT PACK

DARUNAVIR 800 mg – RITONAVIR 100 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg – ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg
Comprimidos recubiertos

Todos los blísters son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781

1


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Aprobada
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68917508 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:09:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:09:48 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

VIRONTAR® QUAT PACK

DARUNAVIR 800 mg – RITONAVIR 100 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg – ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir	800,00 mg
Ritonavir	100,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	200,00 mg
Crospovidona	82,40 mg
Copovidona	46,70 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	216,20 mg
Estearato de Magnesio	17,30 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	8,60 mg
Crospovidona Micronizada	28,80 mg
Hipromelosa 2910/5	16,50 mg
Polietilenglicol 8000	4,50 mg
Dióxido de Titanio	3,00 mg
Talco	17,60 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada	8,00 mg
Laca Indigotina	0,20 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,20 mg



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co- Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
IF-2020-05233599-APN-DGA#ANMAT
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68917508 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:10:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 14:10:03 -03:00