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

Disposición

Número: DI-2020-1437-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2019-18745492- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-18745492- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la corrección de un error material que se habría deslizado en la Disposición DI-2019-1909-APN-ANMAT#MSYDS, por la cual se autorizan nuevos proyectos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada VIRONTAR / DARUNAVIR - RITONAVIR; Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DARUNAVIR 600 mg – RITONAVIR 100 mg; aprobada por Certificado Nº 57.164.

Que el error detectado recae en la autorización del rótulo, prospecto e información para el paciente.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto Nº 1759/72 (T.O. 1991).

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase el error material detectado en la Disposición DI-2019-1909-APN-ANMAT#MSYDS y autorizase el nuevo rótulo obrante en el documento IF-2019-103605869-APN-DERM#ANMAT; prospecto obrante en el documento IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2019-103606768-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el certificado Nº 57.164 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto e información para el paciente. Cumplido, archívese.

EX-2019-18745492-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.18 14:18:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.18 14:18:29 -03:00

Laboratorios RICHMOND

VIRONTAR®

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

VIRONTAR®
DARUNAVIR 600 mg
RITONAVIR 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina

Lote — Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir	600,00 mg
Ritonavir	100,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	200,00 mg
Crospovidona	70,00 mg
Copovidona	40,00 mg
Celulosa Microcristalina 200	242,50 mg
Estearato de Magnesio	15,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	7,50 mg
Crospovidona Micronizada (Polyplasdone)	25,00 mg
Hipromelosa 2910/5	13,20 mg
Polietilenglicol 8000	3,60 mg
Dióxido de Titanio	2,40 mg
Talco	14,10 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada	6,43 mg
Laca Indigotina E132	0,07 mg
Oxido de Hierro Amarillo	0,20 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

En su envase original, a temperatura inferior a 30º C. No congelar ni freezar.

Presentación:

Estuches conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

1

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103605869-APN-DERM#ANMAT

Laboratorios RICHMOND

VIRONTAR®

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 57.164

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

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

Elaborado y acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103605869-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103605869-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-18745492- -APN-DGA#ANMAT ROTULO prod. VIRONTAR.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 08:59:54 -03:00

E/E Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 08:59:55 -03:00

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VIRONTAR®
DARUNAVIR 600 mg
RITONAVIR 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina
Lote — Vencimiento

Fórmula cualicuantitativa

Darunavir	600,00 mg
Ritonavir	100,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	200,00 mg
Crospovidona	70,00 mg
Copovidona	40,00 mg
Celulosa Microcristalina 200	242,50 mg
Estearato de Magnesio	15,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	7,50 mg
Crospovidona Micronizada (Polyplasdone)	25,00 mg
Hipromelosa 2910/5	13,20 mg
Polietilenglicol 8000	3,60 mg
Dióxido de Titanio	2,40 mg
Talco	14,10 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada	6,43 mg
Laca Indigotina E132	0,07 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,20 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

1. ¿QUÉ ES VIRONTAR® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Darunavir/ritonavir son un tipo de droga anti-VIH llamado inhibidores de la proteasa. El VIH es un virus que causa SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida).

Virontar® coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Cuando es usado con otros medicamentos para el VIH, Virontar® puede reducir la cantidad de VIH en su sangre (llamado "carga viral"). Virontar® puede también aumentar la cantidad en sangre de células T CD4 que ayudan a combatir otras infecciones. Reduciendo la cantidad de VIH y aumentando el recuento de células T CD4 se mejora el sistema inmune. Esto puede reducir el riesgo de muerte o infecciones que pueden ocurrir cuando el sistema inmune es débil (infecciones oportunistas).

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes de usar Virontar® consulte a su médico si Ud.:

- 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. Se desconoce si Virontar® puede pasar a su bebé en la leche del pecho materno y si eso puede dañar a su bebé. Asimismo, las madres que tienen HIV-1 no deben amamantar porque el virus HIV-1 puede pasar al bebé en la leche materna. Consulte a su médico la mejor manera de alimentar a su bebé.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

Consulte a su médico sobre todos los medicamentos que está tomando incluyendo medicamentos de venta libre, vitaminas y hierbas medicinales. Usar Virontar® puede afectar la manera en que los otros medicamentos trabajan y los otros medicamentos pueden afectar la manera en que Virontar® trabaja.

Virontar® puede interactuar con otros medicamentos y causar eventos adversos serios. Es importante conocer los medicamentos que no deberían ser tomando con Virontar®.

Consulte especialmente a su médico si Ud. toma:

- Otros medicamentos para tratar el HIV
- Alfuzocina
- Anticonceptivos basados en estrógenos (para control de la natalidad). Virontar® 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
- 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*)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

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 Virontar® sin previamente consultar con su médico.

Virontar® no cura la infección con HIV o sida y Ud. puede continuar experimentando enfermedad asociada con HIV-1, incluyendo infecciones oportunistas.

Evite hacer cosas que puedan distribuir la infección de HIV-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.

3. ¿CÓMO TOMAR VIRONTAR®?

Tome Virontar® cada día exactamente como lo prescribió su médico.
No cambie su dosis de Virontar®, no deje el tratamiento sin hablar primero con su médico.
Tome Virontar® junto con la comida.

Degluta los comprimidos 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 haga todas las tomas, sin saltearse alguna.

Si Ud. tomó demasiado Virontar®, llame a su médico o vaya al hospital más cercano inmediatamente.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66376438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606768-APN-DERM#ANMAT

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

¿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 de Virontar®, no duplique la próxima dosis. No tome ni más ni menos que la dosis prescripta de Virontar® en cada momento.

4. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE VIRONTAR®?

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 Virontar®. 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

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

- Náuseas
- Vómitos
- Dolor estomacal (abdominal)

Reacciones alérgicas. Virontar® 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 de Virontar® 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

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 Virontar® 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 Virontar®.

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.

Cambios en su sistema inmune (síndrome de reconstitución inmune) puede ocurrir cuando comienza a tomar los medicamentos de HIV. 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 HIV.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Los efectos adversos más frecuentes de Virontar® 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 Virontar®.

5. PRESENTACION

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

6. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

En su envase original, a temperatura inferior a 30º C. No congelar ni freezar.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado Nº 57.164

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

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

Elaborado y acondicionado 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 la última revisión: ...../...../.....

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103606768-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-18745492- -APN-DGA#ANMAT INFORMACIÓN PACIENTE prod. VIRONTAR.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:02:10 -03:00

E/E Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:02:11 -03:00

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

VIRONTAR®
DARUNAVIR 600 mg
RITONAVIR 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Argentina

Industria

Lote
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir	600,00 mg
Ritonavir	100,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	200,00 mg
Crospovidona	70,00 mg
Copovidona	40,00 mg
Celulosa Microcristalina 200	242,50 mg
Estearato de Magnesio	15,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	7,50 mg
Crospovidona Micronizada (Polyplasdone)	25,00 mg
Hipromelosa 2910/5	13,20 mg
Polietilenglicol 8000	3,60 mg
Dióxido de Titanio	2,40 mg
Talco	14,10 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada	6,43 mg
Laca Indigotina E132	0,07 mg
Oxido de Hierro Amarillo	0,20 mg

ACCION TERAPEUTICA

Combinación de fármacos antivirales para el tratamiento de la infección por VIH.
Código ATC: J05AR

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66376438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

INDICACIONES

Virontar® coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes adultos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 inhibidor 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

El 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 CE_{50} que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM.

El darunavir demuestra actividad antiviral en cultivos celulares contra un amplio panel de aislamientos primarios grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y grupo O del VIH-1, con valores de CE_{50} que oscilan entre <0,1 y 4,3 nM. El valor CE_{50} de darunavir aumenta mediante un factor promedio de 5,4 en presencia de suero humano.

El 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 J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

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 CE_{50} 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 gene de proteasa de HIV-1 llevando a sustituciones aminoacídicas: 184V, V82F, A71V y M461 los cambios genotípicos y fenotípicos en los aislados de HIV-1 de los pacientes seleccionados tratados con ritonavir fueron monitoreados en ensayos de fase I/II por un periodo de 3 a 32 semanas.

Las sustituciones asociadas con la proteasa viral de HIV-1 en asilados 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 especificas adicionales (M46I/L, K20R, I84V, L33F Y L90M). De 18 pacientes a quienes se les realizo el análisis fenotípico y genotípico sobre aislados de virus libres desde plasma, 12 mostraron reducción de susceptibilidad a ritonavir en cultivos celulares.

Los 18 pacientes mostraron tener una o más sustituciones en al gen de la proteasa viral. La sustitución V82A/F pareció ser 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
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

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
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

FARMACOCINETICA

En adultos

Darunavir es metabolizado principalmente por CYP3A. Ritonavir inhibe CYP3A, aumentando las concentraciones plasmáticas de darunavir. Por lo tanto, Virontar® contiene darunavir/ritonavir 600/100 mg para lograr la exposición suficiente de darunavir.

Absorción y biodisponibilidad

Darunavir
Darunavir dos veces al día, se absorbe tras la administración oral con un $T_{máx}$ de aproximadamente 2,5-4 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis simple de 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.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

Darunavir
Cuando darunavir se administra con comida, la $C_{máx}$ y AUC, son aproximadamente 40% mayores en relación al estado de ayuno. Por lo tanto, darunavir debe tomarse siempre con comida. La exposición a darunavir es similar dentro del rango de las comidas estudiadas. El contenido calórico total de las distintas comidas que se evaluaron oscila desde 240 Kcal (12 mg de grasa) a 928 Kcal (56 mg de grasa).

Ritonavir
Se observó un efecto de alimentación para ritonavir. Cuando se administró una dosis simple de 100 mg de ritonavir, la $C_{máx}$ y AUC de ritonavir disminuyeron en un 21-23% con una dieta de contenido graso moderado (857 Kcal, 30% grasa) o con una dieta de contenido graso alto (917 Kcal, 60% grasa), comparando con la condición de ayuno.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Ana M. Rizzi
Apoderada

IF-2019-66576428-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

Distribución

Darunavir se une aproximadamente en un 95% a las proteínas plasmáticas. Darunavir se une principalmente a la alfa 1-glicoproteína acida.

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 todo 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.

Eliminación

Darunavir

Aproximadamente el 79,5% y 13,9% de una dosis simple de 400 mg de darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir se recupera en heces y orina, respectivamente. Darunavir inalterado constituyó aproximadamente el 41,2% y 7,7% de la dosis administrada en las heces y orina, respectivamente. La vida media de eliminación de Virontar® 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±2,8% de la dosis fue excretada en orina, con 3,5±1,8% de la dosis excretada como droga original inalterada. En ese estudio 86,4±2,9% de la dosis fue excretada en las heces mientras que 33, 8±10,8% de la dosis fue excretada como droga original inalterada. Cuando se dio múltiple dosis, la acumulación de ritonavir es menor que la prevista a partir de una dosis única posiblemente debido al tiempo y al aumento relacionado con la dosis en el aclaramiento.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACION

Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve)

La dosis recomendada es un comprimido recubierto de Virontar N® (darunavir/ritonavir 800/100 mg) una vez al día administrado con alimento.

Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo

Se recomiendan pruebas genotípicas para pacientes con tratamiento antirretroviral previo. Sin embargo, cuando la prueba genotípica no es factible, se recomiendan dos dosis diarias de darunavir/ritonavir 600/100mg.

En pacientes previamente tratados con tratamiento antiretroviral sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir* puede usarse un comprimido recubierto de Virontar N® una vez al día administrado con alimento.

Pacientes con al menos una sustitución[1] asociada con resistencia a darunavir

Virontar® (darunavir/ritonavir 600/100mg) dos veces al día con comida
*V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay información disponible sobre el uso de Virontar® cuando se coadministra a pacientes con insuficiencia hepática severa por lo tanto, no se recomienda el uso de Virontar® en pacientes con insuficiencia hepática severa

CONTRAINDICACIONES

Virontar® está contraindicada 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 amenazante para la vida debido a los posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de estas drogas.

Está contraindicada la coadministración de Virontar® (darunavir/ritonavir 600/100 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 1.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66376438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

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.

Tabla 1 - 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 vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos, que incluyen el sistema nervioso central.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Enrique Zoi
Apoderada

Agente de movilidad gastrointestinal	Cisaprida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arrítmicas cardíacas
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 Virontar® 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 Virontar® 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 al ritonavir y al 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. Virontar® 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 Virontar®.
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 sincope)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS

General

Para alcanzar el efecto antiviral deseado, Virontar® debe administrarse con comida ya que la biodisponibilidad así aumenta. La falta de administración de Virontar® con comida puede resultar en una pérdida de eficacia del darunavir.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatitis inducida por drogas (Ej.: hepatitis aguda, hepatitis citolítica) en pacientes tratados con Virontar N®.

Se han reportado aumento de 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.

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 Virontar® debe considerarse rápidamente la interrupción o discontinuación del tratamiento.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Apoderada

IF-2019-66576428-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

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 cardiaca estructural subyacente, trastornos del sistema de la conducción preexistente, enfermedad cardiaca 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 betaadrenérgicos, digoxina y atazanavir). En consecuencia, se debe tener cuidado al administrar ritonavir con estas drogas, particularmente las metabolizadas por el CYP 3A4.

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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

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 necrólisis epidérmica toxica, erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis eritematosa aguda generalizada.

Discontinuar inmediatamente Virontar® 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 Virontar®. 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 con darunavir/ritonavir, la incidencia y severidad de la erupción fueron similares en sujetos con y sin antecedentes de alergia a las sulfonamidas.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zoi
Apoderada

IF-2019-66576458-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

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 requirieren 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 cuchingoide 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
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

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. No ha establecido una relación causal entre la terapia con el inhibidor de proteasa y estos episodios.

Resistencia/Resistencia cruzada

El potencial de resistencia cruzada del VIH entre los inhibidores de la proteasa no ha sido plenamente estudiado en pacientes tratados con darunavir/ritonavir, por lo tanto, se desconoce el efecto que tendrá el tratamiento con Virontar® 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 acido úrico. El control de laboratorio debe ser realizado previamente al inicio de la terapia con ritonavir y en intervalos periódicos o si aparecen signos o síntomas clínicos durante la terapia.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66376438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

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, $C_{máx}$, y $C_{mín}$ están resumidos en la tabla 4 (efecto de darunavir/ritonavir sobre las drogas).

Tabla 2 - 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			$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
Coadministración con otros inhibidores de la proteasa del VIH							
Atazanavir	300 mg q.d.*	400/100 mg b.i.d.†	13	↔	0,89 (0,78-1,01)	1,08 (0,94-1,24)	1,52 (0,99-2,34)
Indinavir	800 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	9	↑	1,08 (0,95-1,22)	1,23 (1,06-1,42)	2,25 (1,63-3,10)
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 mg b.i.d.‡	1200/100 mg b.i.d.	14	↔	0,98 (0,78-1,22)	1,09 (0,86-1,37)	1,23 (0,90-1,69)
	533/133,3 mg b.i.d.‡	1200 mg b.i.d.	15	↔	1,11 (0,96-1,30)	1,09 (0,96-1,24)	1,13 (0,90-1,42)
Saquinavir cápsula dura	1000 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d	12	↔	0,94 (0,78-1,13)	0,94 (0,76-1,17)	0,82 (0,52-1,30)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Eduardo Zoi
Apoderada

IF-2019-66576458-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

Coadministración con otros antirretrovirales VIH							
Didanosina	400 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0,84 (0,59-1,20)	0,91 (0,75-1,10)	-
Dolutegravir	30 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	15	↓	0,89 (0,83-0,97)	0,78 (0,72-0,85)	0,62 Ω (0,56-0,69)
Dolutegravir	50 mg q.d.	600/100 mg b.i.d. 200 mg b.i.d. etravirina	9	↓	0,88 (0,78-1,00)	0,75 (0,69-0,81)	0,63 Ω (0,52-0,76)
Efavirenz	600 mg q.d.	300/100 mg b.i.d	12	↑	1,15 (0,97-1,35)	1,21 (1,08-1,36)	1,17 (1,01-1,36)
Etravirina	100 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	14	↓	0,68 (0,57-0,82)	0,63 (0,54-0,73)	0,51 (0,44-0,61)
Nevirapina	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d	8	↑	1,18 (1,02-1,37)	1,27 (1,12-1,44)	1,47 (1,20-1,82)
Rilpivirina	150 mg q.d.	800/100 mg q.d.	14	↑	1,79 (1,56-2,06)	2,30 (1,98-2,67)	2,78 (2,39-3,24)
Tenofovir Disoproxil Fumarato	300 mg q.d.	300/100 mg b.i.d	12	↑	1,24 (1,08-1,42)	1,22 (1,10-1,35)	1,37 (1,19-1.57)
Maraviroc	150 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	12	↑	2,29 (1,46-3,59)	4,05 (2,94-5,59)	8,00 (6,35-10,1)
Maraviroc	150 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d. con 200 mg b.i.d. 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 q.d.€	800/100 mg q.d.	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 q.d.	300/100 mg b.i.d.	15	↑	0,56 (0,48-0,67)	0,85 (0,76-0,97)	1,81 (1,37-2,40)
Artemeter Dihidroartemisinina	80 mg dosis simple	600/100 mg b.i.d.	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 Dihidroartemisinina Lumefantrina	Artemeter/ Lumefantrina 80/480 mg (6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas)	600/100 mg b.i.d.	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	8/2 mg a 16/4 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0,92 § (0,79-1,08)	0,89 § (0,78-1,02)	0,98 § (0,82-1,16)
Norbuprenorfina			17	↑	1,36 (1,06-1,74)	1,46 (1,15-1,85)	1,71 (1,29-2,27)
Carbamazepina	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	16	↑	1,43 (1,34-1,53)	1,45 (1,35-1,57)	1,54 (1,41-1,68)
Carbamazepina epóxido			16	↓	0,46 (0,43-0,49)	0,46 (0,44-0,49)	0,48 (0,45-0,51)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

Claritromicina	500 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	17	↑	1,26 (1,03-1,54)	1,57 (1,35-1,84)	2,74 (2,30-3,26)
Dextrometorfano	30mg	600/100 mg b.i.d.	12	↑	2,27 (1,59-3,26)	2,70 (1,80-4,05)	-
Dextrorfano				↓	0,87 (0,77-0,98)	0,96 (0.90-1,03)	-
Digoxina	0,4 mg	600/100 mg b.i.d.	8	↑	1,15 (0,89-1,48)	1,36 (0,81-2,27)	-
Etinilestradiol (EE)	1/35 (35 µg EE / 1mg NE)	600/100 mg b.i.d.	11	↓	0,68 (0,61-0,74)	0,56 (0,50-0,63)	0,38 (0,27-0,54)
Noretindrona (NE)			11	↓	0,90 (0,83-0,97)	0,86 (0,75-0,98)	0,70 (0,51-0,97)
Ketoconazol	200 mg b.i.d.	400/100 b.i.d.	15	↑	2,11 (1,81-2,44)	3,12 (2,65-3,68)	9,68 (6,44-14,55)
R- Metadona	55-150 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	16	↓	0,76 (0,71-0,81)	0,84 (0,78-0,91)	0,85 (0,77-0,94)
Omeprazol	40 mg dosis simple	600/100 mg b.i.d.	12	↓	0,66 (0,48-0,90)	0,58 (0,50-0,66)	-
5- hidroxi-omeprazol				↓	0,93 (0,71-1,21)	0,84 (0,77-0,92)	-
Paroxetina	20 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	16	↓	0,64 (0,59-0,71)	0,61 (0,56-0,66)	0,63 (0,55-0,73)
Pitavastatina	4 mg q.d.	800/100 mg q.d.	27	↓	0,96 (0,84-1,09)	0,74 (0,69-0,80)	NA
Pravastatina	40 mg dosis simple	600/100 mg b.i.d.	14	↑	1,63 (0,95-2,82)	1,81 (1,23-2,66)	-
Rifabutina	150 mg q.o.d.¶ cuando se administra con Virontar N®	600/100 mg b.i.d.	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 q.d.	400/100 mg b.i.d.	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 b.i.d.	16	↑	0,62 (0,55-0,70)	0,97 (0,86-1,09)	-
S-warfarina	10 mg dosis simple	600/100 mg b.i.d.	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)	-

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66576458-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

*q.d.= una vez al día
†b.i.d.= dos veces al día
‡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 darunarir/ritonavir o no.
¶ q.o.d.= día de por medio
# En comparación con Rifabutina 300 mg una vez al día
^N=11 para el brazo en estudio
Ω 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 2, 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, estavudina, 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. Por lo tanto, la coadministración de ritonavir con drogas altamente dependiente de CYP3A4 está contraindicada. La coadministración con otros sustratos de CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo adicional como se observa en la tabla siguiente.

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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

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.

Tabla 3– Interacciones de drogas establecidas y potencialmente significativas

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Antirretrovirales		
Inhibidor de proteasa de VIH: atazanavir darunavir 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

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 regímenes 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
Otras drogas		
Analgésicos, narcóticos: tramadol propoxifeno	↑analgésicos	Cuando se administran con ritonavir puede necesitarse una disminución de dosis
fentanilo	↑fentanilo	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
Tratamiento de dependencia de opiáceos: metadona	↓metadona	No se requiere ajuste de la dosificación de metadona cuando se inicia la coadministración de darunavir/ritonavir, sin embargo, se recomienda monitoreo clínico ya que la dosis de metadona, durante la etapa de mantenimiento, puede necesitar ajustes en algunos pacientes.
buprenorfina buprenorfina/naloxona	↔ buprenorfina/naloxona ↑ norbuprenorfina (metabolito)	No se requiere ajustar la 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Enrique Zoi
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

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)
Antiarritmicos: 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
Drogas oncológicas: dasatinib nilotinib vincristina vinblastina venetoclax	↑ drogas oncológicas	Las concentraciones de estas drogas pueden aumentar cuando se coadministran con ritonavir resultando en un potencial para aumento de eventos adversos generalmente asociados con estas drogas. Para vincristina y vinblastina, se debe tener cuidado de retener temporariamente darunavir/ritonavir que contiene el régimen antirretroviral en pacientes que desarrollan efectos adversos hematológicos o gastrointestinales significativos en forma concurrentemente con vincristina o vinblastina. Los médicos deben advertir que si el ritonavir es suspendido durante un periodo prolongado, se debe considerar alterar el régimen para no incluir un inhibidor de P-gp o CYP3A para controlar la carga viral de HIV-1. Un descenso en la dosis o ajuste del intervalo de dosis de nilotinib y dasatinib puede ser necesario para pacientes que requieren la coadministración con inhibidores CYP3A como ritonavir. La coadministración de venetoclax con ritonavir puede aumentar el riesgo de síndrome de lisis tumoral.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zoi
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

Anticoagulante: warfarina	↓↑ warfarina	Se indica un monitoreo inicial frecuente del RIN durante la coadministración de 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 dorunavir/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.
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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66576458-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

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 sincope. 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 com La administración concomitante de ketoconazol, itraconazol y posaconazol. No se recomiendan altas dosis de ketoconazol o itraconazol (mayores a 200 mg por dia) 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
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Bioquímico
Apoderada

Antigotoso: colchicina	↑colchicina	Los pacientes que tienen insuficiencia renal o hepática no deben recibir colchicina con ritonavir Tratamiento de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir: 0,6 mg para una dosis, seguida de 0,3 mg una hora después. La dosis debe ser repetida no antes de los 3 días Profilaxis de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir: Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez día por medio. Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar en pacientes con ritonavir dosis máxima de 0,6 mg (puede ser administrada 0,3 mg dos veces al día)
Antiinfecciosos: claritromicina	↑claritromicina	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.
Antimaláricos artemeter/lumefantrina	↓ artemeter ↓ dihidroartemisinina ↑ lumefantrina ↔ darunavir	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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Antimicobacterianos: bedaquilina	↑ bedaquilina	Solo deberá utilizarse junto con ritonavir si la relación riesgo/beneficio lo justifica.
rifabutina	↑rifabutina y metabolito de rifabutina 25-O-desacetilrifabutina	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
rifampina	↓ritonavir	Puede llevar a pérdida de la respuesta virológica. Se deben considerar administrar otros antimicobacterianos como rifabutina
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	↑Antipsicóticos	Se requiere disminuir la dosis cuando estas drogas se administran con ritonavir
quetiapina	↑quetiapina	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 adveras 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Erica Zni
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

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 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 ritonavir por al menos 10 días, empezar con bosertan 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: 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-65776438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

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 influída por inhibidroes 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
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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

Inhibidores de la PDE5: avanafil sildenafil tadalafil vardenafil	↑avanafil ↑ sildenafil ↑tadalafil ↑vardenafil	No usar ritonavir con avanafil porque no se ha establecido un régimen de dosificación seguro y efectivo. Se debe tener cuidado cuando se usa sildenafil, tadalafil o vardenafil en pacientes que recibieron ritonavir. Se espera que la coadministración de ritonavir con estas drogas aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en un aumento de los eventos adversos relacionados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, sincope, cambios visuales y erección prolongada. Uso de los inhibidores de PDE5 para hipertensión arterial pulmonar: Sildenafil está contraindicado cuando se usada 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: 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. 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

		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 Usar con monitoreo aumentado por posibles eventos adversos Está contraindicado el uso de avanafil con darunavir/ritonavir.
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.

Carcinogénesis, mutagénesis y toxicidad

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 J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

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.

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

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

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

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

Embarazo

Darunavir Categoría C y Ritonavir Categoría B. Darunavir y ritonavir deben usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

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 expuestos 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.

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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Enrica Zini
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

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.

Lactancia

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.

Empleo en ancianos

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

Insuficiencia hepática

Darunavir es principalmente metabolizado en el hígado. Los parámetros farmacocinéticos de darunavir en el estado estacionario fueron similares tras la administración de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en pacientes con función hepática normal, leve y moderada.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Enrique Zini
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

Las concentraciones de ritonavir en estado estacionario e sujetos con insuficiencia hepática (400 mg dos veces al día, n=6) fue similar a aquellos sujetos control que recibieron dosis de 500 mg dos veces al día. Las exposiciones de ritonavir en el estado estacionario en sujetos con insuficiencia hepática moderada fueron de aproximadamente 40 % menor que aquella en sujetos con función hepática normal. La unión a proteína no fue afectada de una manera estadísticamente significativa insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sin embargo, los médicos deben ser conscientes del potencial de concentraciones de ritonavir menores en pacientes con insuficiencia hepática moderada y deben monitorear la respuesta del paciente cuidadosamente.
No se dispone de información sobre seguridad o farmacocinética respecto del uso de darunavir ni ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, ni darunavir ni ritonavir se recomiendan para el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Insuficiencia renal

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

Género

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

Raza

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT
FOLIO Nº
MESA DE ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS

Darunavir

Las reacciones adversas más comunes (≥ 5%) de moderada intensidad (≥ Grado 2) para pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día fueron: diarrea, nausea, erupción, dolor abdominal y vómitos. 4,7% de los pacientes de darunavir /ritonavir discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas.
Otras reacciones reportadas (≥ 2%) de moderada intensidad (≥ Grado 2) fueron: Trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, nausea, vómitos; Trastornos generales y del sitio de aplicación: astenia, fatiga; Trastornos del metabolismo y la nutrición: anorexia, diabetes mellitus; Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza y Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: erupción.

Reacciones adversas menos comunes
Las reacciones adversas de al menos intensidad moderada (≥ Grado 2) reportadas para al menos 2% de pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, que habían recibido tratamiento previo se enumeran debajo por sistema corporal:

- Trastornos gastrointestinales; pancreatitis aguda, flatulencia
- Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: mialgia
- Trastornos psiquiátricos: sueños anormales
- Trastornos de tejido subcutáneo y piel: prurito, 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 600/100 mg dos veces al día, con tratamiento antirretroviral previo.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

Tabla 4– Anormalidades de laboratorio

Parámetro de laboratorio (%)	Límite	Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR
Alanina aminotransferasa		
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 X UNL	7%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 X UNL	2%
Grado 4	> 10,0 X UNL	1%
Aspartato aminotransferasa		
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 X UNL	6%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 X UNL	2%
Grado 4	> 10,0 X UNL	<1%
Fosfatasa alcalina		
Grado 2	> 2,5 a ≤ 5,0 X UNL	<1%
Grado 3	> 5,0 a ≤ 10,0 X UNL	<1%
Grado 4	> 10,0 X UNL	0%
Hiperbilirrubinemia		
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,5 X UNL	<1%
Grado 3	> 2,5 a ≤ 5,0 X UNL	<1%
Grado 4	> 5,0 X UNL	<1%
Triglicéridos		
Grado 2	5,65 - 8,48 mmol/L 500 - 750 mg/dL	10%
Grado 3	8,49 - 13,56 mmol/L 751 - 1200 mg/dL	7%
Grado 4	> 13,56 mmol/L >1200 mg/dL	3%
Colesterol total		
Grado 2	6,20 - 7,70 mmol/L 240 - 300 mg/dL	25%
Grado 3	>7,77 mmol/L > 300 mg/dL	10%
Colesterol LDL		
Grado 2	4,13 - 4,90 mmol/L 160 - 190 mg/dL	14%
Grado 3	≥ 4,91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	8%

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Niveles de glucosa elevados		
Grado 2	6,95 - 13,88 mmol/L 126 - 250 mg/dL	10%
Grado 3	13,89 - 27,75 mmol/L 251 - 500 mg/dL	1%
Grado 4	>27,75 mmol/L > 500 mg/dL	<1%
Lipasa pancreática		
Grado 2	> 1,5 a ≤ 3,0 X UNL	3%
Grado 3	> 3,0 a ≤ 5,0 X UNL	2%
Grado 4	> 5,0 X UNL	<1%
Amilasa pancreática		
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,0 X UNL	6%
Grado 3	> 2,0 a ≤ 5,0 X UNL	7%
Grado 4	> 5,0 X UNL	0%

OBR= Régimen acompañante óptimo (Optimized Background Regimen)
UNL= Límite superior normal (Upper Normal Limit)

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 anormalidades 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 postmarketing
Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es siempre posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.
Se ha reportado redistribución de la 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 y pustulosis exantematosa aguda generalizada, erupción por fármacos asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Apoderada

IF-2019-66576458-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

Experiencia posmarketing
Los siguientes eventos adversos han sido reportados durante el uso posmarketing de ritonavir. 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 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 budenosida.

Sistema nervioso
Ha habido reportes de convulsiones.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos
Necrólisis epidérmicas tóxicas

SOBREDOSIFICACION

La experiencia humana de sobredosis aguda con darunavir/ritonavir es limitada. No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis con darunavir ni con ritonavir.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

IF-2019-66376438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/4658-7777

PRESENTACION
Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
En su envase original, a temperatura inferior a 30º C. No congelar ni freezar.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nº 57.164

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N° 519, Parque Industrial Pilar, Buenos Aires.
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Apoderada

IF-2019-66576438-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103606882-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-18745492- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO prod. VIRONTAR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:02:26 -03:00

E/E Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:02:28 -03:00