



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

Disposición

Número: DI-2020-3582-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 26 de Mayo de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000260-19-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000260-19-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y de Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CIVASPAN y nombre/s genérico/s DARUNAVIR, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 07/04/2020 10:02:27, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 07/04/2020 10:02:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 06/03/2020 14:04:52, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 06/03/2020 14:04:52, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 06/03/2020 14:04:52, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 06/03/2020 14:04:52.

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°..." con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000260-19-6

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.05.26 14:44:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTOS
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.26 13:45:01 -03:00

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Civaspan®
Darunavir
400 – 600 mg
Comprimidos recubiertos

Industria chipriota

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Civaspan y para qué se utiliza
2. Antes de usar Civaspan
3. Uso apropiado de Civaspan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Civaspan
6. Información adicional

1. QUÉ ES CIVASPAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Civaspan contiene el principio activo darunavir. Civaspan es un medicamento antirretroviral usado en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Pertenece a un grupo de medicamentos llamado inhibidores de la proteasa. Civaspan reduce la cantidad de VIH presente en su cuerpo al causar la inhibición de la proteasa. Con ello, su sistema inmunitario mejorará y disminuirá el riesgo de sufrir enfermedades asociadas a la infección por el VIH.

Civaspan es utilizado para el tratamiento de adultos y niños (a partir de los 3 años) que se encuentran infectados por el virus de VIH y que no han utilizado medicamentos antirretrovirales previamente, y en ciertos pacientes que ya utilizaron medicamentos antirretrovirales anteriormente (su médico determinará esto).

Civaspan debe tomarse junto con cobicistat o con una dosis baja de ritonavir y otros medicamentos contra el VIH.

Su médico le expondrá la combinación de medicamentos más conveniente para usted.

2. ANTES DE USAR CIVASPAN**No usar Civaspan si**

- si es **alérgico** a darunavir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento o a ritonavir o cobicistat.
- si padece **disfunción hepática grave**
- si tiene **insuficiencia renal grave**.

No combine Civaspan con ninguno de los medicamentos siguientes

Si está tomando cualquiera de estos fármacos, consulte a su médico para cambiar a otro medicamento.

Medicamento	Finalidad del medicamento
Astemizol o terfenadina	tratamiento de los síntomas de la alergia
Triazolam o midazolam (por vía oral)	tratamiento de los trastornos del sueño y la ansiedad
Cisaprida	tratamiento de problemas de estómago
Alcaloides del cornezuelo del centeno	tratamiento de dolores de cabeza tipo migraña
Amiodarona, bepridil, quinidina, disopiramida, dronedarona, flecainida, lidocaína sistémica, mexiletina, propafenona	tratamiento de determinadas alteraciones cardíacas por ejemplo los latidos irregulares del corazón
Lovastatina, simvastatina o lomitapida	reducir los niveles de colesterol
Vardenafil co-administrado con darunavir y ritonavir, avanafil co-administrado con darunavir y cobicistat	tratamiento de la disfunción eréctil
Rifampicina	tratamiento de ciertas infecciones como la tuberculosis
La combinación de medicamentos lopinavir/ritonavir	este medicamento contra el VIH pertenece a la misma clase que Civaspan
Elbasvir/grazoprevir	para tratar la infección de la hepatitis C
Pimozida, sertindol, lurasidona, quetiapina (cuando se administra conjuntamente con darunavir y cobicistat)	tratamiento de trastornos psiquiátricos
Hierba de San Juan	medicina herbal para el tratamiento de estados depresivos
Alfuzosina	tratamiento del aumento de tamaño de la próstata
Sildenafil	tratamiento de la presión arterial alta en la circulación pulmonar
Ranozalin	tratamiento del dolor en el pecho (angina de pecho)
Colchicina	tratamiento de la gota o la fiebre mediterránea familiar si tiene una disfunción renal o hepática
Primidona, topiramato, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina con darunavir y cobicistat	prevención de convulsiones y tratamiento de la epilepsia
Ticagrelor	para ayudar a parar la agregación de plaquetas durante el tratamiento de pacientes con antecedentes de infarto de corazón

Considere también la información del paciente de ritonavir.

Precauciones y advertencias

Civaspan no es una cura para la infección por VIH. Civaspan no disminuye el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por contacto sexual o sangre. Por lo tanto, debe seguir tomando las precauciones adecuadas (por ejemplo, el uso de condones, jeringas estériles, etc.).

Las personas que toman Civaspan pueden desarrollar otras infecciones u otras enfermedades que se asocian a la infección por el VIH. Debe mantener un contacto regular con su médico.

Civaspan no debe usarse en niños menores de 3 años y en niños y adolescentes menores de 18 años que nunca antes hayan recibido medicamentos antirretrovirales.

El principio activo de Civaspan contiene un grupo sulfonamida. Si es alérgico a las sulfamidas, debe informar a su médico.

Informe a su médico sobre su situación ANTES y DURANTE su tratamiento

Asegúrese de que comprueba los puntos siguientes e informe a su médico en caso de que alguno le aplique.

- Informe a su médico si ha sufrido alguna enfermedad del hígado, incluyendo la infección de la hepatitis B o C. Su médico valorará la gravedad de la enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar Civaspan.

- Informe a su médico si tuvo problemas con sus riñones en el pasado o si los sufre actualmente.

- Informe a su médico si tiene **diabetes**. Civaspan puede provocar un aumento de la concentración de azúcar en sangre.

- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infección** (por ejemplo, aumento de ganglios linfáticos y fiebre). En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH.

Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmune del organismo, que le permite combatir las infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente.

- Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH.

Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

- Informe a su médico si nota algún cambio en la grasa corporal. En pacientes que reciben una combinación de medicamentos antirretrovirales, la grasa corporal puede redistribuirse, acumularse o perderse.

- Informe a su médico si tiene **hemofilia**. Civaspan puede incrementar el riesgo de hemorragia.

Uso de Civaspan con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento. Esto también se aplica a los medicamentos que no están sujetos a receta.

Algunos medicamentos **no se deben combinar** con Civaspan. La lista puede consultarse en el apartado "No combine Civaspan con ninguno de los medicamentos siguientes:"

Informe a su médico si está tomando otros medicamentos contra el VIH. Civaspan puede usarse con ciertos medicamentos contra el VIH mientras que no se recomiendan otras combinaciones.

Los siguientes productos pueden reducir la eficacia de Civaspan. Informe a su médico si toma:

- medicamentos para el tratamiento de la infección por hepatitis C (boceprevir o telaprevir)
- anticonvulsivos (oxcarbazepina)
- corticosteroides (dexametasona)
- medicamentos utilizados para tratar infecciones como la tuberculosis (rifapentina, rifabutin)
- medicamentos utilizados para tratar la somnolencia excesiva (armodafinilo, modafinilo)

Civaspan puede afectar los efectos de otros medicamentos. Informe a su médico si está tomando los siguientes productos:

- medicamentos para el tratamiento de la infección por hepatitis C (simeprevir)
- medicamentos para enfermedades del corazón (amlodipino, bosentán, carvedilol, diltiazem, felodipino, metoprolol, nifedipino, nicardipino, tadalafil, timolol, verapamilo)
- medicamentos anticoagulantes (apixabán, dabigatrán xenato, rivaroxabán, warfarina)
- medicamentos para la disfunción eréctil (avanafil (cuando se administra conjuntamente con Civaspan y ritonavir))
- anticonceptivos. Civaspan puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, se recomiendan métodos adicionales o alternativos de anticoncepción no hormonal. Si toma un anticonceptivo que contiene drospirenona, sus niveles de potasio pueden aumentar.
- medicamentos para bajar los niveles de colesterol (atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina). El riesgo de enfermedades del tejido muscular puede aumentar. Atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina pueden usarse con una dosis inicial reducida.
- medicamentos para su sistema inmunitario (ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus). Su médico puede realizar más exámenes.

- corticosteroides (betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona)
- medicamentos para el tratamiento del asma (salmeterol)
- medicamentos para el tratamiento de la gota o la fiebre mediterránea familiar (colchicina)
- preparaciones combinadas para el tratamiento de la malaria (arteméter /lumefantrina)
- medicamentos para el tratamiento del cáncer (dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastina, vincristina)
- anticonvulsivos (clonazepam)
- medicamentos para el tratamiento de la depresión y la ansiedad (amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, trazodona)
- medicamentos para el tratamiento de infecciones fúngicas (clotrimazol, fluconazol, posaconazol)
- esteroides (prednisona)
- agentes sedantes (buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem)
- ciertos medicamentos para el tratamiento del dolor moderado a intenso (fentanilo, oxicodona, tramadol)

Es posible que sea necesario cambiar la dosis de otros medicamentos. Informe a su médico si está tomando los siguientes productos:

- medicamentos para enfermedades del corazón (digoxina)
- medicamentos antimicóticos (itraconazol, ketoconazol, voriconazol)
- medicamentos para la disfunción eréctil (sildenafil, tadalafil, vardenafil (cuando se usa con Civaspan y cobicistat))
- antibióticos (claritromicina)
- medicamentos para el tratamiento de la depresión y la ansiedad (paroxetina, sertralina, trazodona)
- medicamentos utilizados para tratar el dolor intenso y la adicción a los narcóticos (buprenorfina / naloxona, metadona)
- medicamentos para el tratamiento de trastornos mentales (perfenazina, quetiapina (cuando se administra conjuntamente con Civaspan y ritonavir), risperidona, tioridazina)
- medicamentos utilizados para tratar los trastornos del sueño y la ansiedad (midazolam parenteral)
- medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH (emtricitabina con tenofovir alafenamida)

Para obtener información sobre cobicistat, consulte también el prospecto de cobicistat.

Esta **no** es una lista completa de medicamentos. Informe a su médico sobre **todos** los medicamentos que usted esté tomando.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico inmediatamente si está embarazada, está planeando quedarse embarazada o amamantando. Durante el embarazo y la lactancia, solo debe tomar Darunavir con ritonavir si su médico ha dado su consentimiento explícito.

No tome Civaspan con cobicistat si está embarazada o amamantando.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten, ya que es posible la transmisión de la infección por el VIH a través de la leche materna y se desconoce el efecto del medicamento en el bebé.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No maneje herramientas o máquinas, y tampoco conduzca si siente mareos luego de tomar Civaspan.

Información importante sobre alguno de los componentes de Civaspan

Los comprimidos de Civaspan contienen amarillo oca que puede producir reacciones de tipo alérgico. Estas reacciones son más comunes en pacientes alérgicos a la aspirina. Por lo tanto, los pacientes hipersensibles a los colorantes azoicos, el ácido acetilsalicílico y los reumáticos y analgésicos (inhibidores de prostaglandinas) no deben usar los comprimidos de Civaspan.

3. USO APROPIADO DE CIVASPAN

Siempre use Civaspan exactamente como su médico le haya indicado. Si no está seguro, consulte con su médico.

No deje de tomar Civaspan ni ritonavir sin consultar antes a su médico, aunque se sienta mejor.

Una vez iniciado el tratamiento, no se debe cambiar la dosis o forma de la dosis o interrumpir el tratamiento sin consultar con el médico.

Dosis para adultos que no han tomado antes medicamentos antirretrovirales (serán determinadas por su médico)

La dosis normal de Civaspan es 800 mg (2 comprimidos de 400 mg de Civaspan) una vez al día junto con 150 mg de cobicistat o 100 mg de ritonavir una vez al día.

Dosis para adultos que han tomado antes medicamentos antirretrovirales (serán determinadas por su médico)

La dosis es:

La dosis es de 800 mg (2 comprimidos que contienen 400 mg de Civaspan) junto con 150 mg de cobicistat o 100 mg de ritonavir una vez al día.

O

600 mg de Civaspan junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día.

Por favor hable con su médico sobre qué dosis es la correcta para usted.

Instrucciones para adultos

Debe tomar Civaspan cada día y siempre en combinación con 150 mg de cobicistat o 100 mg de ritonavir y con alimentos.

Civaspan no actúa adecuadamente sin cobicistat o ritonavir y alimentos. Debe tomar una comida o un refrigerio dentro de los 30 minutos de tomar Civaspan y cobicistat o ritonavir. El tipo de alimento no es importante.

No interrumpa el tratamiento con Civaspan ni con ritonavir sin consultar antes a su médico, aunque se sienta mejor.

Si la dosis de Civaspan es de 800 mg con 150 mg de cobicistat o 100 mg de ritonavir una vez al día:

- Tome dos comprimidos de 400 mg a la vez, una vez al día, todos los días.
- Siempre tome Civaspan con 150 mg de cobicistat o 100 mg de ritonavir.
- Tome Civaspan junto con la comida.
- Trague los comprimidos enteros con una bebida como agua, leche o cualquier otra bebida nutritiva.
- Tome sus otros medicamentos contra el VIH que esté tomando en combinación con Civaspan y cobicistat o ritonavir según lo prescrito por su médico.

Cuando la dosis de Civaspan es 600 mg con ritonavir 100 mg dos veces al día:

- Tome un comprimido de 600 mg por la mañana y comprimido de 600 mg por la noche.
- Siempre tome Civaspan con 100 mg de ritonavir.
- Tome Civaspan junto con la comida.
- Trague los comprimidos enteros con una bebida como agua, leche u otra bebida nutritiva.
- Tome sus otros medicamentos contra el VIH que esté tomando en combinación con Civaspan y ritonavir según lo prescrito por su médico.

Dosis para niños a partir de 3 años de edad, con un peso corporal de al menos 10 kg que han tomado antes medicamentos antirretrovirales (el médico de su hijo la determinará)

El médico determina la dosis correcta de acuerdo con el peso corporal del niño.

El médico le dirá cuánto darunavir y cuánto ritonavir debe tomar su hijo.

No deje de administrar Civaspan sin consultar a su médico, incluso si su hijo se siente mejor.

Instrucciones para niños a partir de 3 años de edad, con un peso corporal de al menos 10 kg

- Su hijo siempre debe tomar Civaspan con ritonavir.
- Su hijo debe tomar Civaspan con comida.
- Si su hijo está tomando comprimidos de Civaspan, debe tragarlos junto con una bebida, como agua, leche u otra bebida nutritiva.

Otros medicamentos contra el VIH, utilizados concomitantemente con Civaspan y ritonavir deben tomarse según lo recomendado por el médico.

Al momento de indicar Civaspan, el médico debe tener en cuenta que:

- 1) La forma farmacéutica requiere que el paciente sea capaz de tragar los comprimidos.
- 2) Los comprimidos no contienen la concentración de principio activo adecuada para cubrir todas las dosis recomendadas.

Si olvidó tomar Civaspan

Si olvidó tomar Civaspan y su régimen de dosificación es Civaspan con cobicistat o ritonavir una vez al día

Si se da cuenta en las 12 horas siguientes, tome los comprimidos inmediatamente. Siempre tome la dosis con cobicistat o ritonavir y con alimentos. Si se da cuenta después de 12 horas, omita esa toma y haga la siguiente de la forma acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si olvidó tomar Civaspan y su régimen de dosificación es Civaspan con ritonavir dos veces al día

Si lo nota dentro de las 6 horas, debe tomar los comprimidos inmediatamente. Tómelo siempre con ritonavir y alimentos. Si nota después de 6 horas, omita la ingesta y tome la siguiente dosis como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Consulte a su médico si olvida tomar otros medicamentos contra el VIH que está tomando en combinación con Civaspan y ritonavir.

No cambie la dosis prescrita por su cuenta. Si cree que el medicamento es demasiado débil o demasiado fuerte, hable con su médico o farmacéutico.

No deje de tomar Civaspan sin hablar antes con su médico

Los medicamentos contra el VIH pueden hacer que se sienta mejor. Incluso aunque se sienta mejor, no deje de tomar Civaspan. Consulte primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

Si toma más Civaspan del que debe

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando se trata la infección por VIH, no siempre es fácil saber qué efectos secundarios son causados por Civaspan, otros medicamentos que está tomando y los causados por la infección por VIH en sí.

Se han informado las siguientes reacciones adversas con el uso de Civaspan (la siguiente lista no es exhaustiva):

Los efectos secundarios más comúnmente reportados son dolor abdominal, redistribución de la grasa corporal, diarrea, dolor de cabeza, náuseas y vómitos.

Se informaron problemas hepáticos, que ocasionalmente fueron graves. Su médico debe realizarle un análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con Civaspan. Si tiene una infección crónica por hepatitis B o C, su médico debe analizar su sangre con más frecuencia porque tiene un mayor riesgo de desarrollar problemas hepáticos. Hable con su médico sobre los signos y síntomas de problemas hepáticos. Estos pueden mostrar un color amarillento de la piel o el área blanca de los ojos, orina oscura (color té), heces claras (evacuaciones intestinales), náuseas, vómitos, pérdida de apetito o dolor o sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas.

Se observó erupción leve a moderada en el 10,3% de los pacientes tratados con darunavir. Ocasionalmente, una erupción puede ser grave o potencialmente mortal. Las erupciones (generalmente leves a moderadas) pueden ser más comunes en pacientes que toman darunavir y raltegravir que en pacientes que toman uno de los dos medicamentos por separado. Una erupción también puede ser un síntoma de una condición rara y grave. Por lo tanto, es importante contactar a su médico o médico si tiene una erupción cutánea. Él o ella decidirá cómo proceder.

Otros efectos secundarios graves clínicamente relevantes que fueron poco frecuentes o raros fueron pancreatitis, diabetes, síntomas de infección y cambios en la grasa corporal. El aumento de los niveles de lípidos en la sangre puede ser común.

Muy raramente puede aparecer una reacción llamada DRESS, una erupción cutánea grave que puede estar acompañada de fiebre, fatiga, hinchazón de la cara o los ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (ciertos glóbulos blancos), efectos en el hígado, los riñones o los pulmones.

Algunos efectos secundarios son típicos de los medicamentos contra el VIH de la misma familia que Civaspan. Estos son:

- aumento del azúcar en la sangre y exacerbación de la diabetes.
- cambio de la forma del cuerpo por redistribución de la grasa. Estos pueden incluir: pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara, aumento de grasa en el abdomen y otros órganos internos, aumento de senos y acumulación de grasa en el cuello (mejillas de búfalo). Las causas de estas quejitas y sus efectos a largo plazo en la salud aún no se conocen.
- síndrome de reconstitución inmunitaria: algunos pacientes con infección avanzada por VIH (SIDA) y una infección oportunista preexistente (es decir, infección que solo ocurre en personas inmunocomprometidas) pueden experimentar signos y síntomas de una reacción inflamatoria a infecciones previas poco después. ha comenzado con tratamiento contra el VIH (incluido Civaspan).
- dolor muscular, calambres musculares o debilidad, dolor en las extremidades. Estas molestias musculares fueron graves en casos raros.

Civaspan contiene un colorante azoico y, por lo tanto, puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad de la piel y el sistema respiratorio, especialmente en pacientes con asma, urticaria (urticaria crónica) o con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y otros reumatoides y analgésicos. Para obtener información sobre cobicistat, consulte también la información para pacientes de cobicistat.

Si un efecto secundario se vuelve severo o si nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, debe informar a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE CIVASPAN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad.

Una vez abierto el frasco el producto es estable durante 6 meses.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Civaspan 400 mg contiene:

Darunavir.....400 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 109,60 mg, crospovidona 39,20 mg, sílice coloidal anhidra 5,60 mg, estearato de magnesio 5,60 mg, alcohol polivinílico 6,400, dióxido de titanio 3,742 mg, macrogol 3350 3,232 mg, talco 2,368 mg, colorante amarillo ocaso 0,258 mg, agua purificada c.s.

Cada comprimido recubierto de Civaspan 600 mg contiene:

Darunavir.....600 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 164,40 mg, crospovidona 58,80 mg, sílice coloidal anhidra 8,40 mg, estearato de magnesio 8,40 mg, alcohol polivinílico 9,600, dióxido de titanio 3,408 mg, macrogol 3350 4,848 mg, talco 3,552 mg, colorante amarillo ocaso 2,592 mg, agua purificada c.s.

Presentaciones

Civaspan® 400 mg: envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

Civaspan® 600 mg: envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

"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"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° _____

Elaborado en:

Remedica Ltd.

Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Chipre

Importado por:

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Última revisión: marzo 2020. Aprobado por Disposición N° XXXX/XX



MAURICIO Paola Noemí
CUIL 27249944160



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

Civaspan®
Darunavir
400 – 600 mg
Comprimidos recubiertos

Industria chipriota

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Civaspan 400 mg contiene:

Darunavir.....400 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 109,60 mg, crospovidona 39,20 mg, sílice coloidal anhidra 5,60 mg, estearato de magnesio 5,60 mg, alcohol polivinílico 6,400, dióxido de titanio 3,742 mg, macrogol 3350 3,232 mg, talco 2,368 mg, colorante amarillo ocaso 0,258 mg, agua purificada c.s.

Cada comprimido recubierto de Civaspan 600 mg contiene:

Darunavir.....600 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 164,40 mg, crospovidona 58,80 mg, sílice coloidal anhidra 8,40 mg, estearato de magnesio 8,40 mg, alcohol polivinílico 9,600, dióxido de titanio 3,408 mg, macrogol 3350 4,848 mg, talco 3,552 mg, colorante amarillo ocaso 2,592 mg, agua purificada c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral

Código ATC: J05AE10**INDICACIONES****Adultos**

Civaspan siempre se administra en combinación con un potenciador farmacocinético (Ritonavir en dosis bajas (Darunavir/Ritonavir) o Cobicistat (Darunavir/Cobicistat)) y otros medicamentos antirretrovirales para tratar la infección por VIH en pacientes adultos.

Pacientes pediátricos

Civaspan está indicado en combinación con dosis bajas de Ritonavir (Darunavir/Ritonavir) y otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes pediátricos pre tratados de 3 años en adelante.

Antes de iniciar el tratamiento con Civaspan/Ritonavir, es importante tener en cuenta lo siguiente:

Civaspan solo debe ser recetado o utilizado por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes infectados por VIH.

El uso de Civaspan/Ritonavir se controlará, en la medida de lo posible, mediante investigaciones genotípicas o fenotípicas adecuadas y/o mediante el historial de los distintos tratamientos.

CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, inhibidores de la proteasa.

Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción**

Darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

Darunavir se fija firmemente a la proteasa del VIH-1 con una K_D de $4,5 \times 10^{-12}$ M. Darunavir muestra capacidad de recuperación de los efectos de las mutaciones asociadas con la resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH (Resistance-Associated-Mutations, RAM). Darunavir no inhibe ninguna de las 13 proteasas de células humanas estudiadas.

Actividad antiviral in vitro

Darunavir es activo frente a las cepas de laboratorio y los aislamientos clínicos del VIH-1 y frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 en las líneas celulares T, las células mononucleares de la sangre periférica humana y los macrófagos/monocitos humanos infectados de forma aguda, con la mediana de los valores de concentraciones eficaces al 50% (CE_{50}) que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir demuestra actividad antiviral *in vitro* frente a una amplia gama de cepas primarias de los grupos M (A, B, C, D, E, F, G) y O del VIH-1, con valores CE_{50} entre $< 0,1$ y 4,3 nM. Estos valores CE_{50} son muy inferiores a los límites de concentración tóxica celular de 50%, que oscilan entre 87 μ M y >100 μ M.

Estos valores CE_{50} son muy inferiores a los límites de concentración tóxica celular de 50%, que oscilan entre 87 μ M y >100 μ M.

Resistencia

La selección *in vitro* de virus resistentes a darunavir de una cepa salvaje de VIH-1 fue muy larga (> 3 años). Los virus seleccionados no crecieron en presencia de concentraciones de darunavir superiores a 400 nM. Los virus seleccionados en esas condiciones y que mostraron una sensibilidad menor a darunavir (23-50 veces) contenían sustituciones de 2 a 4 aminoácidos en el gen de la proteasa. Actualmente se están llevando a cabo investigaciones para identificar los determinantes de la reducción de la susceptibilidad de estos virus al Darunavir.

La susceptibilidad disminuida contra Darunavir de los virus seleccionados en este experimento no se pudo explicar mediante la aparición de estas mutaciones de proteasas. Los datos de los estudios clínicos realizados en pacientes previamente tratados con TAR (el estudio TITAN y el análisis conjunto de los estudios POWER 1, 2 y 3 y los estudios DUET 1 y 2) mostraron que la respuesta virológica a darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir fue disminuyendo cuando al inicio del tratamiento estaban presentes 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V y L89V) o cuando estas mutaciones se desarrollaron durante el tratamiento.

Un cambio en la susceptibilidad al Darunavir en comparación con la línea basal (aumento de CE_{50} , fold change = FC) se asoció con una disminución de la respuesta virológica. Como límites clínicos inferior y superior se identificaron 10 y 40. Los aislados con una línea basal de $FC \leq 10$ son susceptibles; los aislados con $FC > 10$ a 40 tienen una susceptibilidad reducida; los aislados con $FC > 40$ son resistentes (ver "Experiencias clínicas").

Los virus aislados de pacientes con fallo virológico por un rebote bajo Darunavir/Ritonavir 600/100 mg dos veces al día que eran susceptibles al Tipranavir al inicio del estudio permanecieron susceptibles al Tipranavir en la gran mayoría de los casos, incluso después del tratamiento.

La tasa más baja de resistencia a los virus IH se observa en pacientes sin tratamiento antiretroviral previo que son tratados con Darunavir en combinación con otros tratamientos antirretrovirales por primera vez.

La tabla siguiente muestra el desarrollo de mutaciones y pérdida de sensibilidad a los inhibidores de la proteasa en fracasos virológicos en la variable de los estudios ARTEMIS, ODIN y TITAN.

	ARTEMIS	ODIN	TITAN
	darunavir/	darunavir/	darunavir/

	ritonavir 800/100 mg una vez al día N=343	ritonavir 800/100 mg una vez al día N=294	ritonavir 600/100 mg dos veces al día N=296	ritonavir 600/100 mg dos veces al día N=298
Número total de fracasos virológicos ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Carga viral nunca suprimidos	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Cantidad de participantes del estudio con fallo virológico y genotipos de inicio y de punto final apareados que desarrollan mutaciones ^b en el punto final, n/N				
Mutaciones primarias (mayores) en IP	0/10	1/60	0/42	6/28
IP RAMs	4/10	7/60	4/42	10/28
Cantidad de participantes del estudio con fallo virológico y genotipos de inicio y de punto final apareados que mostraron una disminución de la susceptibilidad contra IP al punto final con respecto al inicio del estudio, n/N				
Inhibidores de proteasa				
darunavir	0/10	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/10	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/10	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/10	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/10	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/10	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/10	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR: algoritmo censado por fallo no virológico basado en RNA VIH-1 < 50 copias/ml, excepto en el estudio TITAN (RNA VIH-1 < 400 copias/ml)

^b Lista IAS-USA

Resistencia cruzada

Darunavir presenta una susceptibilidad < 10 veces inferior frente al 90 % de los 3309 aislados clínicos resistentes a Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir y/o Tipranavir, demostrando que los virus resistentes a la mayoría de los IP permanecen susceptibles a Darunavir.

En los fracasos virológicos del ensayo ARTEMIS no se observó resistencia cruzada con otros inhibidores de la proteasa.

Experiencias clínicas

Todos los estudios clínicos descritos en esta sección se realizaron con Darunavir en dosis bajas de Ritonavir. El efecto potenciador del Cobicistat sobre la farmacocinética de Darunavir se investigó en un estudio de fase I en voluntarios sanos que recibieron 800 mg de Darunavir con 150 mg de Cobicistat o 100 mg de Ritonavir una vez al día. Cuando se potenció con Cobicistat, los parámetros farmacocinéticos de Darunavir en estado estable fueron los mismos que cuando se potenció con Ritonavir. Para obtener información sobre cobicistat, consulte la información del producto del producto.

Pacientes adultos

Eficacia de Darunavir 800 mg una vez al día junto con 100 mg de Ritonavir una vez al día en pacientes naïve al TAR

La evidencia de la eficacia de Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día se basa en el análisis de datos de 192 semanas del estudio ARTEMIS de fase III, aleatorizado y controlado, abierto, realizado en pacientes infectados con el VIH-1 naïve al tratamiento antirretroviral en el que se compara Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día con Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg por día (administrados como tratamiento de dos veces al día o una vez al día). Ambos grupos usaron una

combinación fija de Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día y Emtricitabina 200 mg una vez al día.

La siguiente tabla muestra los datos de eficacia obtenidos de los análisis de la semana 48 y de la semana 96 del estudio ARTEMIS:

ARTEMIS						
	Semana 48 ^a			Semana 96 ^b		
Resultados	Darunavir/ Ritonavir 800/100 mg una vez al día N= 343	Lopinavir/ Ritonavir 800/200 mg una vez al día N= 346	Diferencia en el tratamiento (IC 95% de la diferencia)	Darunavir/ Ritonavir 800/100 mg una vez al día N= 343	Lopinavir/ Ritonavir 800/200 mg una vez al día N= 346	Diferencia de tratamiento (95% IC de diferencia)
RNA de VIH-1 <50 Copias/ml ^c Todos los pacientes	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Con ARN de VIH basal <100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Con ARN de VIH basal ≥100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Con recuento celular CD4+ basal <200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Con recuento celular CD4+ basal ≥200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
Mediana del cambio en el recuento celular CD4+ desde la línea basal (× 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Datos basados en el análisis en la semana 48

^b Datos basados en el análisis en la semana 96

^c Evaluaciones según el algoritmo TLOVR

^d Basado en una aproximación normal de la diferencia en el % de respuesta

^e No completar se cuenta como fracaso: los pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de tiempo se imputan con un cambio = 0

El análisis de 48 semanas demostró la no inferioridad del tratamiento con Darunavir/Ritonavir a la respuesta virológica, definida como el porcentaje de pacientes con ARN VIH-1 <50 copias/ml en plasma, tanto para las poblaciones IT ("intención de tratar") como EP ("en protocolo") (con respecto al límite predefinido de no inferioridad el 12 %). Estos resultados fueron confirmados por el análisis

de los datos del tratamiento de 96 semanas del estudio ARTEMIS. Estos resultados se mantuvieron en el estudio ARTEMIS durante 192 semanas de tratamiento.

Eficacia de Darunavir 800 mg una vez al día junto con 100 mg de Ritonavir una vez al día en pacientes tratados previamente y eficacia de Darunavir 600 mg dos veces al día junto con 100 mg de Ritonavir dos veces al día en pacientes tratados previamente

ODIN es un ensayo Fase III, aleatorizado, abierto que compara darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día versus darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en pacientes infectados con el virus VIH-1 previamente tratados, con ensayos de resistencia genotípica mostrando ausencia de mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir (es decir, V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) y una carga viral de ARN del VIH-1 > 1000 copias/ml. El análisis de eficacia está basado en el tratamiento durante 48 semanas (ver la tabla de abajo). Ambos grupos usaron un tratamiento de base optimizado (TBO) de ≥ 2 ITIANs.

ODIN			
Resultados	darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TBO N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO N=296	Diferencia de tratamiento (95% IC de diferencia)
ARN de VIH < 50 copias/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
ARN de VIH en el estado basal (copias/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Recuento celular de linfocitos CD4+ en el estado basal ($\times 10^6/l$)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Cepa de VIH-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Otro ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Cambio en la media del recuento de linfocitos CD4+ desde el estado basal ($\times 106/l$) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Evaluaciones según algoritmo TLOVR

^b Basado en una aproximación normal de la diferencia en % de respuesta

^c Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, y CRF06_CPX

^d Diferencia de los valores medios

^e Evaluación de la última observación llevada adelante

A las 48 semanas, la respuesta virológica, definida como el porcentaje de pacientes con ARN VIH-1 < 50 copias/ml en plasma, de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día demostró ser no inferior (en el margen predefinido de no inferioridad de 12%) comparado a darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, para las poblaciones ITT y EP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en pacientes previamente tratados con TAR no se debería usar en pacientes con una o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAM) o carga viral ≥ 100.000 copias/ml o recuento de linfocitos CD4+ < 100×10^6 células /l (ver Posología / Dosificación / Forma de Administración y Advertencias y Precauciones).

La disponibilidad de datos para pacientes con subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada.

Eficacia de darunavir 600 mg dos veces al día administrado de forma conjunta con 100 mg de ritonavir dos veces al día en pacientes tratados previamente con antirretrovirales

La evidencia de la eficacia de darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir (600/100 mg

dos veces al día) en pacientes previamente tratados con TAR, se basa en el análisis de 96 semanas de ensayo clínico *TITAN* de Fase III en pacientes *naïve* a lopinavir previamente tratados con TAR, en el análisis de 48 semanas del ensayo clínico Fase III *ODIN* en pacientes previamente tratados con TAR sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir, y en los análisis de los datos de la semana 96 de los estudios de Fase IIb *POWER 1* y *2*, en pacientes previamente tratados con alto nivel de resistencia a IP.

TITAN es un ensayo Fase III aleatorizado, controlado, abierto que compara darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir (600/100 mg dos veces al día) versus lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos veces al día) en pacientes adultos infectados por VIH-1 tratados previamente con TAR *naïve* a lopinavir. Ambos grupos usaron un régimen optimizado (TBO) consistiendo en al menos 2 antirretrovirales (ITIAN con o sin ITINAN).

La siguiente tabla muestra los datos de eficacia en el ensayo *TITAN* del análisis a las 48 semanas.

TITAN			
Resultados	darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día + OBR N=297	Diferencia de tratamiento (95% IC de diferencia)
ARN VIH-1 <50 copias/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
Mediana de variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal (x10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Imputaciones según el algoritmo TLOVR

^b Basado en una aproximación normal de la diferencia en % de respuesta

^c NC=F

En la semana 48, se demostró la no inferioridad con respecto a la respuesta virológica de tratamiento con Darunavir/Ritonavir, definida como el porcentaje de pacientes con un valor ARN VIH-1 de <400 y <50 copias/ml en plasma, para ambas poblaciones, IT y EP (con respecto al límite predefinido de no inferioridad el 12 %). Estos resultados fueron confirmados en el análisis de los datos del estudio *TITAN* después de 96 semanas de tratamiento, donde en el 60,4 % de los pacientes del grupo tratado Darunavir/Ritonavir se registró una carga viral de ARN VIH-1 <50 copias/ml en plasma en la semana 96, comparado con un 55,2 % en el grupo tratado con Lopinavir/Ritonavir [diferencia: 5,2 %, IC del 95 % (-2,8-13,1)].

POWER 1 y *POWER 2* son ensayos aleatorizados y controlados, comparando darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir (600/100 mg dos veces al día) con un grupo control que recibió un régimen de inhibidores de la proteasa (IPs) seleccionados por el investigador en pacientes infectados por el VIH-1 que habían fracasado a más de un tratamiento previo que contuviera a un IP. Se usó un TBO formado por al menos dos ITIANs, con o sin enfuvirtida (ENF) en ambos ensayos.

En la tabla siguiente se muestran los datos de eficacia obtenidos en los análisis efectuados a las 48 semanas y 96 semanas en el conjunto de los ensayos *POWER 1* y *POWER 2*.

Datos conjuntos de POWER 1 y POWER 2						
Resultados	Semana 48			Semana 96		
	darunavir/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día n=131	Control n=124	Diferencia de tratamiento	darunavir/ ritonavir 600/100 mg dos veces al día n=131	Control n=124	Diferencia de tratamiento
ARN de VIH-1	45,0%	11,3%	33,7%	38,9%	8,9%	30,1%

< 50 copias/ml ^a	(59)	(14)	(23,4%; 44,1%) ^c	(51)	(11)	(20,1; 40,0) ^c
Media de variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal (x10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Imputaciones según algoritmo TLOVR

^b Imputación de la última observación llevada adelante

^c Intervalos de confianza del 95%.

La evaluación de los datos de tratamiento de los estudios POWER hasta la semana 96 mostró una efectividad antiviral y beneficios inmunológicos sostenidos.

De los 59 pacientes que en la semana 48 respondieron con una supresión viral completa (<50 copias/ml), 47 pacientes (80 % de los respondedores de la semana 48) siguieron respondiendo en la semana 96.

Genotipo o fenotipo basal y respuesta virológica

Se demostró que el genotipo a nivel basal y el *fold change* de darunavir (cambio en la sensibilidad relativa a referencia) son un factor predictivo de respuesta virológica.

Proporción de pacientes (%) con respuesta (ARN VIH-1 <50 copias/ml en la semana 24) a darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir (600/100 mg dos veces al día) según genotipo basal^a y fold change de darunavir a nivel basal y por uso de enfuvirtida (ENF): Análisis de pacientes tratados de los ensayos POWER y DUET

Respuesta (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 24) %, n/N	Número de mutaciones basales ^a				FC basal de DRV ^b			
	Todos los rangos	0-2	3	≥4	Todos los rangos	≤ 10	10-40	> 40
Todos los pacientes	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacientes sin o con nueva administración de ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacientes con primera administración de ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	51% 34/56	17% 4/24

^a Número de mutaciones de la lista de mutaciones asociadas con una menor respuesta a darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V)

^b Cambio en la susceptibilidad como EC₅₀

^c "Pacientes tratados previamente o no con ENF" son pacientes que no usaron ENF o que usaron ENF pero no por primera vez

^d "Pacientes no tratados previamente con ENF" son pacientes que usaron ENF por primera vez

Pacientes pediátricos

Niños a partir de 6 años y adolescentes con tratamiento antirretroviral previo

DELPHI es un estudio abierto Fase II para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de darunavir con dosis bajas de ritonavir en 80 pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 previamente tratados con ARV, de 6 a 17 años de edad que pesan al menos 20 kg. Estos pacientes recibieron darunavir/ritonavir en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN). La respuesta virológica se definió

como una disminución de la carga viral del ARN-VIH-1 plasmático de al menos 1,0 log₁₀ *versus* la línea basal.

En el estudio, los pacientes con riesgo de interrumpir el tratamiento debido a intolerancia a la solución oral de ritonavir (p. ej. aversión al gusto) se les permitió cambiar a la formulación de cápsula. De los 44 pacientes que tomaban solución oral de ritonavir, 27 se cambiaron a la formulación de cápsulas de 100 mg y no se observaron cambios en seguridad debido al exceso de la dosis de ritonavir basada en el peso.

DELPHI	
<i>Resultados a la semana 48</i>	darunavir/ritonavir N=80
Pacientes (%) con ARN VIH-1 < 50 copias/ml ^a	47,5% (38)
Media de variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal ^b	*147

a Imputaciones según algoritmo TLOVR.

b Pacientes que no completaron el ensayo están imputados como fracaso: en los pacientes que interrumpieron prematuramente se imputa un cambio igual a 0.

Según el algoritmo de TLOVR (se censó el fallo no virológico), 24 (30,0%) pacientes presentaron fracaso virológico, de los cuales 17 (21,3%) tuvieron una pérdida de respuesta virológica (rebote) y 7 (8,8%) no mostraron ninguna respuesta (no respondedores).

Pacientes pediátricos previamente tratados con tratamiento antirretroviral de entre 3 a menos de 6 años de edad

ARIEL fue un estudio abierto de Fase II en el que se evaluó la farmacocinética, la seguridad, la tolerancia y la eficacia de una suspensión oral de Darunavir con dosis bajas de Ritonavir en 21 pacientes pediátricos de entre 3 y <6 años de edad y un peso corporal de ≥10 kg a <20 kg infectados por VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo. En la semana 48 se evaluó la respuesta virológica definida como la proporción de pacientes con una carga viral en plasma de <50 copia de ARN VIH-1/ml (ITT-TLOVR) (recomendaciones de dosis por peso, ver "Posología/forma de administración"). Al inicio del estudio, el valor medio de ARN VIH-1 en plasma fue de 4,34 log₁₀ copias/ml, el recuento celular CD4+ medio fue de 927× 10⁶ células/l (rango: 209 a 2,429× 10⁶ células/l) y la proporción media de células CD4+ 27,7 % (rango: 15,6 % a 51,1 %).

En la semana 48, la proporción de pacientes que habían alcanzado una carga viral no detectable (<50 copias de ARN VIH-1/ml) fue del 81,00 % y la proporción de pacientes con <50 copias de ARN VIH-1/ml fue del 85,7 %. El descenso del valor de ARN VIH-1 en ≥1,0 log₁₀ frente al valor inicial se alcanzó en el 90,5 % de los pacientes. El cambio medio de los valores de ARN VIH-1 en plasma frente al valor inicial fue de -2,14 log₁₀ copias/ml. El incremento medio del recuento celular CD4+ y el cambio medio de la proporción de células CD4+ frente al valor inicial fue de 187× 10⁶ células/l o 4 %.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de darunavir, administrado de forma conjunta con ritonavir o cobicistat, se han estudiado en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados por el VIH-1. La exposición a darunavir fue mayor en los pacientes infectados por el VIH-1 que en las personas sanas. La mayor exposición a darunavir de los pacientes infectados por el VIH-1, en comparación con las personas sanas, podría explicarse por las mayores concentraciones de la glucoproteína α1-ácida (GAA) de los primeros, que facilita la unión del fármaco a la GAA plasmática y, por tanto, el aumento de sus concentraciones plasmáticas.

Darunavir se metaboliza fundamentalmente a través del CYP3A. Tanto Ritonavir como Cobicistat inhiben al CYP3A y, por tanto, incrementa considerablemente la concentración plasmática de darunavir.

Absorción

Después de su administración oral, la absorción de darunavir fue rápida. Por lo general, la concentración máxima de darunavir en plasma, en presencia de una baja dosis de ritonavir, se alcanza generalmente entre las 2,5 y 4,0 horas o entre 3 y 4,5 horas.

Después de una dosis oral única de 600 mg de Darunavir en presencia de dosis bajas de Ritonavir, los valores medios (DE) de C_{max} en sujetos sanos fueron 5627 (924) ng/ml y los de AUC_{final} 92340 (20020) ng × h/ml. Después de varias dosis de Darunavir/Ritonavir 800/100 mg dos veces al día, los valores medios (DE) de C_{max} fueron de 5736 (1879) ng/ml y de 48243 (22605) ng × h/ml.

La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de darunavir solo fue de aproximadamente un 37% y ascendió a aproximadamente un 82% en presencia de 100 mg de ritonavir administrados dos veces al día. El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir fue de un incremento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica a darunavir cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral, combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día (ver Advertencias y Precauciones). Una dosis diaria de 150 mg de Cobicistat con 800 mg de Darunavir aumenta la exposición sistémica de Darunavir de manera similar al Ritonavir (ver "Interacciones").

Parámetros farmacocinéticos de Darunavir a una dosis de Darunavir/Ritonavir 600/100 mg dos veces al día (datos integrados de TMC114-C213 y TMC114-C202, análisis primario de 24 semanas)

Parámetro Valor medio ± Desvío estándar	Darunavir/Ritonavir 600/100 mg dos veces al día n=119
AUC_{12h} (ng × h/ml)	62349 ± 16143
C_{max} (ng/ml)*	6468 ± 1697
C_{0h} (ng/ml)	3578 ± 1151

n = cantidad de sujetos con datos

* N= 9

Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad relativa de darunavir en presencia de dosis bajas de ritonavir es un 30% menor que si se administra durante la ingestión de alimentos y en presencia de cobicistat es 40% menor que si se administra durante la ingestión de alimentos. Por tanto, los comprimidos de Darunavir deben tomarse con ritonavir o cobicistat y con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a darunavir.

Distribución

Darunavir se une a las proteínas plasmáticas en una proporción aproximada de 95%. Darunavir se une sobre todo a la glucoproteína α 1-ácida del plasma.

Biotransformación

Los experimentos efectuados *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (HLM) indican que darunavir experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo. Darunavir se metaboliza ampliamente en el sistema CYP hepático y de forma casi exclusiva, por la isoenzima CYP3A4. Un ensayo hecho en voluntarios sanos con ^{14}C -darunavir demostró que la mayor parte de la radioactividad del plasma medida después de una dosis única de 400/100 mg de darunavir con ritonavir se debe al principio activo precursor. En el ser humano se han identificado al menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir; todos ellos con una actividad contra el VIH de tipo salvaje que es al menos 10 veces inferior a la de darunavir.

Eliminación

Después de una dosis de 400/100 mg de ^{14}C -darunavir con ritonavir, aproximadamente 79,5% y 13,9% de la cantidad administrada, se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente.

Aproximadamente 41,2% y 7,7% de la dosis recuperada en las heces y en la orina respectivamente, correspondieron a darunavir intacto. La semivida de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 15 horas cuando se combinó con ritonavir y de aproximadamente 11 horas cuando se combinó con cobicistat.

Los aclaramientos intravenosos de darunavir solo (150 mg) y en presencia de dosis bajas de ritonavir fueron de 32,8 l/hora y 5,9 l/hora, respectivamente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir en 74 pacientes pediátricos previamente tratados de 6 a 17 años de edad que pesan al menos 20 kg, mostró que la dosis administrada de darunavir/ritonavir basada en el peso corporal dio lugar a una exposición de darunavir comparable a la de adultos que habían recibido darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir en 19 pacientes pediátricos previamente tratados de 3 a menos de 6 años de edad y con un peso entre al menos 10 kg a 20 kg, mostró que el resultado en la exposición a darunavir de dosis en función del peso era comparable al alcanzado en los adultos que habían recibido 600/100 mg de darunavir/ritonavir dos veces al día (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN). La mediana de valores (rango) del AUC_{12h} y C_{0h} de darunavir en pacientes pediátricos que pesaban 10 a < 15 kg fue de 62,0 (44,8; 131) µg.h/ml y 4,126 (2,456; 9,361) ng/ml, respectivamente; y de 65,8 (56,2; 147) µg.h/ml y 3,965 (3,045; 10,292) ng/ml, respectivamente, en pacientes pediátricos que pesaban de 15 a <20 kg.

Población de edad avanzada

El análisis farmacocinético de población de los pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de darunavir no difiere considerablemente en el intervalo de edad (18 a 75 años) estudiado (n = 12 pacientes, edad ≥ 65 años) (ver Advertencias y Precauciones).

Género

El análisis farmacocinético de población demostró una exposición a darunavir ligeramente mayor en las mujeres infectadas por el VIH, en comparación con los varones. Esta diferencia no es clínicamente importante.

Insuficiencia renal

Los resultados de un estudio de balance de masa efectuado con ¹⁴C-darunavir con ritonavir demostraron que aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada se excreta intacta por la orina. Dado que Darunavir y Ritonavir tienen una elevada unión a las proteínas plasmáticas, es poco probable que sean removidos significativamente por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Un análisis poblacional farmacocinético en poblaciones específicas mostró que las propiedades farmacocinéticas del Darunavir en pacientes infectados por VIH con disfunción renal moderada (CrCl entre 30 y 60 ml/min, n = 20) no se vio afectada significativamente. No se dispone de datos farmacocinéticos para pacientes infectados por VIH-1 con disfunción renal grave o en la fase terminal de la enfermedad renal (ver Contraindicaciones, Posología - Dosificación / Forma de Administración y Advertencias y precauciones).

Insuficiencia hepática

Darunavir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. En un estudio de dosis múltiples con Darunavir administrado junto con ritonavir (600/100 mg) dos veces al día, se demostró que los parámetros farmacocinéticos de darunavir en el estado de equilibrio en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh, n=8) y moderada (clase B de Child-Pugh, n=8) fueron comparables a los de los sujetos sanos. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática

grave sobre la farmacocinética de Darunavir (ver Posología - Dosificación / Forma de Administración, Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

Embarazo y posparto

La exposición a darunavir total y ritonavir total después de tomar darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral fue en general más baja durante el embarazo comparado con el posparto. Sin embargo, para darunavir libre (es decir, activo), los parámetros farmacocinéticos estuvieron menos reducidos durante el embarazo comparado con el posparto, debido al aumento de la fracción libre de darunavir durante el embarazo en comparación con el posparto.

Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de darunavir/ritonavir a dosis de 600/100 mg dos veces al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el segundo trimestre de embarazo, el tercer trimestre de embarazo y posparto			
Farmacocinética de darunavir total (media ± DE)	Segundo trimestre de embarazo (n=12) ^a	Tercer trimestre de embarazo (n=12)	Posparto (6-12 semanas) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.840
C _{min} , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.215

^a n=11 para AUC_{12h}

Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de darunavir/ritonavir a dosis de 800/100 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el segundo trimestre de embarazo, el tercer trimestre de embarazo y posparto			
Farmacocinética de darunavir total (media ± DE)	Segundo trimestre de embarazo (n=17)	Tercer trimestre de embarazo (n=15)	Posparto (6-12 semanas) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C _{min} , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

En las mujeres que reciben darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día durante el segundo trimestre de embarazo, los valores medios intra-individuales de C_{max}, AUC_{12h} y C_{min} para darunavir total fueron 28%, 26% y 24% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de C_{max}, AUC_{12h} y C_{min} para darunavir total fueron 18%, 16% más bajos y 2% más altos, respectivamente, en comparación con posparto.

En las mujeres que reciben darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día durante el segundo trimestre de embarazo, los valores medios intra-individuales de C_{max}, AUC_{24h} y C_{min} para darunavir total fueron 33%, 31% y 30% más bajos, respectivamente, en comparación con posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de C_{max}, AUC_{12h} y C_{min} para darunavir total fueron 29%, 32% y 50% más bajos, respectivamente, en comparación con posparto.

Las mujeres que recibieron Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día durante el 2° trimestre del embarazo presentaron valores medios intraindividuales de Darunavir total de C_{max}, AUC_{12h} y C_{min} que fueron un 33%, 31% y 30 % menores, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el 3° trimestre del embarazo, los valores de C_{max}, AUC_{12h} y C_{min} fueron un 29 % y 32 % y 50 % menores, respectivamente, en comparación con el posparto.

La exposición a Darunavir y a Cobicistat después de tomar el Darunavir/Cobicistat 800/150 mg una vez al día en terapia antirretroviral fue significativamente inferior a las 6-12 semanas después del parto en el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver Tabla debajo). La reducción de los parámetros farmacocinéticos para Darunavir libre (es decir, activo) (C_{max} y AUC_{24h}) durante el

embarazo fue menos pronunciada que en la fase posparto y en comparación con el Darunavir total.

Resultados farmacocinéticos de Darunavir total después de la administración de Darunavir/Cobicistat en dosis de 800/150 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral durante el segundo trimestre del embarazo, el tercer trimestre del embarazo y el posparto			
Farmacocinética de Darunavir total (media ± desv. est.)	2° Trimestre del embarazo (n=7)	3° Trimestre del embarazo (n=6)	Posparto n=6
C _{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC _{24h} , ng×h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C _{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Las mujeres que recibieron Darunavir Cobicistat 800/150 mg una vez al día en el 2° trimestre del embarazo presentaron valores medios interindividuales de C_{max}, AUC_{12h} y C_{min} de Darunavir total que fueron un 49 %, 56 % y 92 % menores, respectivamente, en comparación con el posparto. En el 3° trimestre, los valores para C_{max}, AUC_{12h} y C_{min} de Darunavir total fueron 37 %, 50 % y 89 % menores, respectivamente, en comparación con el posparto.

La exposición a Darunavir medida en la fase de posparto en general estuvieron en el mismo rango que en mujeres no embarazadas infectadas por VIH.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

Se han llevado a cabo estudios toxicológicos en animales tratados con Darunavir solo, en ratones, ratas, perros y en combinación con Ritonavir en ratas y perros.

En los estudios sobre toxicidad crónica llevados a cabo en ratas y perros, se observaron únicamente efectos moderados de darunavir. En ratas, los órganos diana identificados fueron el sistema hematopoyético, el sistema de coagulación de la sangre, el hígado y la tiroides. Estos fueron observados a dosis de ≥100 mg/kg/día y superiores, y a exposiciones por debajo de los niveles clínicos. Se observó una reducción variable pero limitada en los parámetros relacionados con los glóbulos rojos, así como incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) activada. Los cambios observados en hígado y tiroides se interpretaron como reflejo de una respuesta adaptativa a la inducción enzimática en la rata, más que como una reacción adversa. En estudios de combinación de toxicidad con ritonavir, no se documentaron otros órganos diana de la toxicidad en las ratas. En el caso de los perros, no se identificaron hallazgos de toxicidad importantes ni otros órganos diana afectados con dosis de 120 mg/kg/día y exposiciones equivalentes a la exposición clínica según la dosis recomendada.

Toxicidad reproductiva

En un estudio llevado a cabo en ratas, no hubo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad con el tratamiento de Darunavir en dosis de hasta 1000 mg/kg/día y niveles de exposición inferiores (AUC = 0,5 veces) a la de los humanos con la dosis clínicamente recomendada.

Con los mismos niveles posológicos, no se produjo teratogenicidad con Darunavir en ratas y conejos cuando se trataron solo con este fármaco, ni tampoco en ratones, cuando recibieron el tratamiento combinado con Ritonavir. Los niveles de exposición fueron inferiores a los obtenidos con la dosis clínica recomendada en humanos.

En ratas tratadas con la combinación de Darunavir/Ritonavir, se observaron retrasos en el desarrollo visceral y esquelético ante una exposición al Darunavir que excedió la exposición terapéutica en un factor de aproximadamente 2 y resultó en signos de toxicidad en las madres. En la evaluación prenatal y postnatal del desarrollo de las ratas, el Darunavir con y sin Ritonavir llevó a una disminución temporal del aumento de peso corporal de las ratas lactantes durante la lactancia. Esto

se atribuyó a la exposición a la sustancia a través de la leche. Darunavir solo o en combinación con Ritonavir no afectó las funciones corporales después del destete.

En ratas jóvenes de 12 a 26 días, lo que corresponde a unos 0,1-2 años en humanos tratados directamente con Darunavir (40 mg/kg y más), se observó mortalidad y, en algunos animales, convulsiones. Las ratas jóvenes de 26 días o más toleraron 1000 mg/kg sin hallazgos clínicos relevantes ni mortalidad. El AUC de Darunavir fue aproximadamente 4 veces más alto en ratas de 12 días que en ratas de 26 días o más debido a la maduración del sistema enzimático hepático CYP450. La relevancia clínica de este hallazgo aún no está clara.

En las ratas jóvenes a las que se administró directamente una dosis de darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los días 23 a 26 de vida, se observaron algunos casos de mortalidad y, en ciertos animales, convulsiones. Dentro de este grupo de edad, la exposición en el plasma, el hígado y el cerebro dependía de la dosis y la edad, y era considerablemente más alta que la observada en las ratas adultas. Estos hallazgos se atribuyeron a la ontogenia de las enzimas hepáticas CYP 450 implicadas en el metabolismo de Darunavir y a la inmadurez de la barrera hematoencefálica. No se observó mortalidad asociada con el tratamiento en las ratas jóvenes que recibieron una dosis única de 1000 mg/kg de Darunavir al día 26 de vida o de 500 mg/kg (dosis repetida) desde el día 23 hasta el día 50 de vida, y las exposiciones y el perfil de toxicidad fueron comparables con los observados en ratas adultas. En los seres humanos, la actividad de las enzimas metabolizadoras de medicamentos se acerca al nivel de los adultos a la edad de 3 años.

Genotoxicidad y carcinogénesis

Como no se conoce con seguridad la tasa de desarrollo de la barrera hematoencefálica y las enzimas hepáticas humanas, Darunavir/Ritonavir no se debe usar en pacientes pediátricos de menos de 3 años de edad.

Se evaluó el potencial cancerígeno de Darunavir mediante administración oral forzada en ratones y ratas hasta las 104 semanas. Las dosis diarias administradas a los ratones fueron de 150, 450 y 1000 mg/kg, y de 50, 150 y 500 mg/kg en el caso de las ratas. Se observó un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares asociado a la dosis tanto en los machos como en las hembras de ambas especies. Se detectaron adenomas de células foliculares tiroideas entre las ratas macho. La administración de Darunavir no provocó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de ningún otro tipo de tumor benigno o maligno en los ratones y las ratas. Los hallazgos hepatocelulares observados en los roedores se consideraron de importancia limitada para los seres humanos. La administración reiterada de Darunavir a las ratas provocó inducción enzimática microsómica hepática y un aumento de la eliminación de hormonas tiroideas, lo que predispone a las ratas (pero no a los seres humanos) a sufrir tumores tiroideos. Con las dosis de ensayo más altas, las exposiciones sistémicas (según el AUC) a Darunavir fueron entre 0,4 y 0,7 veces en ratones y entre 0,7 y 1,0 veces en ratas, en relación a aquellas observadas en humanos a las dosis terapéuticas recomendadas (600/100 mg dos veces al día o 800/100 mg una vez al día).

Darunavir no mostró un comportamiento mutagénico ni genotóxico en una serie de ensayos 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.

POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Civaspan se debe administrar siempre junto con Cobicistat o dosis bajas de Ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Por ello, antes de instaurar el tratamiento con Civaspan/Ritonavir o Civaspan/Cobicistat se debe consultar el prospecto de Cobicistat o Ritonavir.

Cobicistat no está indicado para su uso en pautas de dos veces al día o para su uso en población pediátrica.

El tratamiento debe ser iniciado por un médico familiarizado con el tratamiento de la infección por VIH.

Una vez que se inicie el tratamiento con Civaspan, se debe advertir a los pacientes que no cambien la dosis, ni la forma de la dosis, ni interrumpan el tratamiento sin consultar con su médico.

Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve)

La pauta posológica recomendada es 800 mg una vez al día con 150 mg de Cobicistat 1 vez al día o 100 mg de ritonavir una vez al día tomada con comida.

Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo

La pauta posológica recomendada para Civaspan es la siguiente:

- En pacientes con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir (DRV-RAM) *, con <100.000 copias ARN HIV-1/ml en plasma y un recuento de células CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ células/l puede usarse una dosis de 800 mg una vez al día con 150 mg de Cobicistat o 100 mg de Ritonavir una vez al día tomados con alimento.
- Para todos los demás pacientes con tratamiento antirretroviral previo o cuando la prueba genotípica para VIH-1 no esté disponible, la dosis recomendada es de 600 mg dos veces al día con Ritonavir 100 mg dos veces al día tomados con alimentos.

* Mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

La exposición al Darunavir no se ve afectada por el tipo de alimento. Cobicistat (150 mg) o Ritonavir (100 mg) se utilizan como potenciadores farmacocinéticos del Darunavir (ver Interacciones con otros medicamentos y Propiedades farmacodinámicas).

Pacientes pediátricos con tratamiento antirretroviral previo (3 a <18 años de edad)

La pauta posológica recomendada de Darunavir/Ritonavir para pacientes pediátricos (de 3 a <18 años, con un peso mínimo de 10 kg) se basa en el peso corporal y no debe exceder la dosis recomendada para adultos (600/100 mg dos veces al día). Darunavir sólo debe tomarse en combinación con Ritonavir dos veces al día y con comida. El tipo de alimento no afecta la exposición al Darunavir.

No se ha establecido qué dosis de Cobicistat utilizar con Civaspan en niños menores de 18 años de edad.

En pacientes pediátricos con un peso inferior a 15 kg, la dosis relacionada con el peso es de 20 mg/kg de Darunavir dos veces al día junto con 3 mg/kg de Ritonavir dos veces al día.

Al momento de indicar Civaspan, se debe tener en cuenta que:

- 1) La forma farmacéutica requiere que el paciente sea capaz de tragar los comprimidos.
- 2) Los comprimidos no contienen la concentración de principio activo adecuada para cubrir todas las dosis recomendadas.

Dosis recomendada de Darunavir y Ritonavir para pacientes pediátricos con tratamiento antirretroviral previo y un peso corporal de al menos 15 kg	
Peso corporal (kg)	Dosis (dos veces al día con comida)
≥ 15 kg a < 30 kg	375 mg Darunavir ^b /50 mg (0,6 ml) ritonavir ^a
≥ 30 kg a < 40 kg	450 mg Darunavir ^b /60 mg (0,8 ml) ritonavir ^a
≥ 40 kg	600 mg Darunavir ^b /100 mg (1,2 ml) ritonavir ^a

a Ritonavir suspensión oral 80 mg/ml.

b Dado que los comprimidos de Civaspan no cubren todas las dosis, en algunos casos se deberá utilizar una suspensión de otro fabricante.

Recomendación sobre dosis omitidas

En caso de una toma diaria: Si una dosis de Civaspan y/o Cobicistat o Ritonavir fuera olvidada y no hubieran pasado más de 12 horas desde la hora habitual, se debe indicar a los pacientes que tomen la dosis prescrita de Civaspan y Cobicistat o Ritonavir junto con algún alimento lo antes posible. Si

advierten el olvido 12 horas más tarde de la hora habitual, no deben tomar la dosis omitida, sino que el paciente debe reanudar la pauta posológica habitual.

En caso de dos tomas diarias: Si una dosis de Civaspan y/o Ritonavir fuera olvidada y no hubieran pasado más de 6 horas desde la hora habitual, se debe indicar a los pacientes que comen la dosis prescrita de Civaspan y Ritonavir junto con algún alimento lo antes posible. Si advierten el olvido 6 horas más tarde de la hora habitual, no deben tomar la dosis omitida, sino que el paciente debe reanudar la pauta posológica habitual

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se cuenta con datos sobre la aplicación de Civaspan en pacientes con enfermedades hepáticas graves. Civaspan no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl \geq 30 ml/min). Actualmente no debe usarse Civaspan en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl $<$ 30 ml/min) o en la fase terminal de la enfermedad renal, ya que no se dispone de datos farmacocinéticos y de seguridad para estos pacientes (ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

Niños de $<$ 3 años de edad con tratamiento antirretroviral previo y pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo

No se ha demostrado la seguridad y eficacia del Darunavir en pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo.

Darunavir no debe usarse en niños menores de 3 años (ver Advertencias y precauciones y Datos preclínicos).

Embarazo y postparto

El tratamiento con Darunavir/Cobicistat durante el embarazo disminuye la exposición a Darunavir (ver "Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales - Embarazo y postparto"). Por lo tanto, no se debe iniciar ninguna terapia con Darunavir/Cobicistat durante el embarazo, y las mujeres que quedan embarazadas durante la terapia con Darunavir/Cobicistat deben cambiar a un régimen diferente (ver "Embarazo/lactancia").

Darunavir/Ritonavir no debe usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl $<$ 30 ml/min).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Tratamiento concomitante con los siguientes medicamentos (para más detalles ver Interacciones con otros medicamentos)

Medicamentos cuyo aclaramiento depende en gran medida del CYP3A4: Darunavir, Cobicistat y Ritonavir son inhibidores de la isoenzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Darunavir/Cobicistat o Darunavir/Ritonavir no deben administrarse al mismo tiempo que los medicamentos cuyo aclaramiento depende en gran medida del CYP3A4 y en los casos en que las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con efectos graves o potencialmente mortales (rango terapéutico estrecho):

- Alfuzosina.
- Antihistamínicos (Astemizol, Terfenadina).

- Procinéticos (Cisaprida).
- Colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática).
- Antiarrítmicos (Amiodarona, Bepridilo, Quinidina, Disopiramida, Dronedarona, Flecainida, Propafenona, Mexiletina, Lidocaína sistémica).
- Elbasvir/Grazoprevir.
- Alcaloides ergóticos (p. ej., Dihidroergotamina, Ergometrina, Ergotamina, Metilergometrina).
- Lomitapida.
- Lovastatina, Simvastatina.
- Lurasidona, Quetiapina (cuando se administra concomitantemente con Darunavir/Cobicistat).
- Hipnóticos y sedantes (Midazolam oral, Triazolam).
- Antipsicóticos (Pimozida, Sertindol).
- Ranolazina.
- Sildenafil (utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar).
- Antiepilépticos (Primidona, Topiramato, Fenitoína, Fenobarbital), Carbamazepina con Darunavir/Cobicistat.
- Inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE-5) Vardenafil con Darunavir/Ritonavir, Avanafil con Darunavir/Cobicistat.
- Ticagreloro (inhibidor de la agregación de trombocitos).

Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat no deben administrarse de forma concomitante con medicamentos que contienen Rifampicina o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), ya que la administración concomitante puede reducir significativamente la concentración plasmática de Darunavir o Cobicistat. Esto puede llevar a la pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia. Dado que Darunavir debe usarse siempre en combinación con dosis bajas de Ritonavir o Cobicistat, debe observarse el prospecto de Ritonavir o Cobicistat con respecto a las contraindicaciones de Ritonavir o Cobicistat.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los pacientes deben ser conscientes de que el tratamiento antirretroviral en curso no cura la infección por el VIH, ni está demostrado que prevenga la transmisión del VIH. Deberán seguir tomándose las precauciones pertinentes.

Darunavir/Ritonavir no debe ser utilizado en niños menores de 3 años de edad, teniendo en cuenta la toxicidad observada en ratas jóvenes que recibieron dosis de Darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los 23 a 26 días de edad (ver Datos preclínicos).

No se ha demostrado la seguridad y eficacia del Darunavir en pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo.

Pacientes de edad avanzada

Puesto que la información disponible sobre el uso de Darunavir en pacientes de 65 años o más es limitada, deberán tomarse precauciones durante la administración de Darunavir a pacientes de edad avanzada, en razón de la mayor frecuencia de reducción de la función hepática y de enfermedades concomitantes o de otros tratamientos (ver Propiedades farmacocinéticas).

La biodisponibilidad oral absoluta de una única dosis de 600 mg de Darunavir sin coadministración fue de aproximadamente el 37 % y aumentó hasta cerca del 82 % en presencia de 100 mg de Ritonavir 2 veces al día. El efecto de potenciación farmacocinética global de Ritonavir consistió en un aumento de 14 veces aproximadamente la exposición sistémica de Darunavir cuando se administró una única dosis de 600 mg de Darunavir por vía oral junto con Ritonavir 100 mg 2 veces al día.

Una dosis diaria de 150 mg de Cobicistat con 800 mg de Darunavir aumenta la exposición sistémica de Darunavir de manera similar al Ritonavir. Por lo tanto, Darunavir debe administrarse

exclusivamente en combinación con Cobicistat o con dosis bajas de Ritonavir como potenciador farmacocinético (ver Propiedades farmacocinéticas)

El incremento de la dosis de Ritonavir no afectó de forma significativa las concentraciones de Darunavir. No se recomienda alterar la dosis de Cobicistat o Ritonavir.

Los comprimidos recubiertos de Civaspan contienen colorante amarillo ocazo (un colorante azoico), que puede causar una reacción alérgica.

Reacciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de Darunavir/Ritonavir (N=3063), el 0,4 % de los pacientes comunicó reacciones cutáneas graves, que pueden estar acompañadas de fiebre y/o aumento de las transaminasas. Raramente (<0,1 %) se ha comunicado síndrome de Stevens Johnson, muy raramente (<0,01 %) se han comunicado necrólisis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y pustulosis exantemática aguda generalizada en la fase posterior a la comercialización. Si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Civaspan. Estos pueden incluir, pero no están limitados a erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Se produjeron erupciones (de todos los grados e independientemente de su causa) en el 10,3 % de los pacientes tratados con Darunavir/Ritonavir (ver "Reacciones adversas"). En su mayoría, las erupciones fueron leves a moderadas, se produjeron con frecuencia en las cuatro primeras semanas del tratamiento y se resolvieron con dosis continuadas. La tasa de interrupciones debidas a erupciones en pacientes tratados con Darunavir/Ritonavir fue del 0,5 %.

Durante el programa de desarrollo clínico de Raltegravir las erupciones fueron más frecuentes en los sujetos tratados previamente, que recibieron regímenes conteniendo Darunavir/Ritonavir y Raltegravir, comparados con los sujetos que recibieron Darunavir/Ritonavir sin Raltegravir o Raltegravir sin Darunavir/Ritonavir. Sin embargo, las erupciones que se consideraron asociadas al fármaco ocurrieron con una frecuencia similar en los tres grupos etarios. Estas erupciones fueron de intensidad leve a moderada y no limitaron la terapia ni condujeron a suspensiones del tratamiento.

Darunavir contiene un grupo de sulfonamida. Civaspan debe usarse con precaución en pacientes con alergia conocida a sulfonamida. En estudios clínicos con Darunavir/Ritonavir, la incidencia y la severidad de la erupción fueron similares entre los pacientes con historial de alergia a la sulfonamida y los pacientes sin historial de alergia.

Pacientes con patologías co-existentes

Insuficiencia hepática

No se cuenta con datos sobre la aplicación de Civaspan en pacientes con enfermedades hepáticas graves. Civaspan no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. A partir de datos que demostraron que los parámetros farmacocinéticos de Darunavir en el estado estacionario en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, eran comparables a los de los sujetos sanos, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver Posología - Dosificación / Forma de Administración y Propiedades farmacocinéticas).

Hepatotoxicidad

Se ha comunicado hepatitis inducida por fármacos (por ejemplo, hepatitis aguda o hepatitis citolítica) con Darunavir/Ritonavir. Durante el programa de desarrollo clínico de Darunavir/Ritonavir (N=3063), se comunicó hepatitis en el 0,5 % de los pacientes que recibieron terapia combinada con Darunavir/Ritonavir.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluidos los que padecen hepatitis B o C, tienen un mayor riesgo de sufrir anomalías en la función hepática, incluidos eventos adversos hepáticos graves.

Deben realizarse pruebas de laboratorio antes de iniciar la terapia con Civaspan y se debe monitorear a los pacientes durante el tratamiento. En pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o pacientes que antes del tratamiento muestren un aumento de las transaminasas debe considerarse la monitorización del aumento de los valores de AST/ALT, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con Civaspan.

Si se detectan evidencias de aparición o empeoramiento de disfunción hepática en pacientes tratados con Civaspan (incluido el aumento clínicamente significativo de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) deberá considerarse la interrupción definitiva o transitoria del tratamiento.

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético en poblaciones específicas mostró que las propiedades farmacocinéticas del Darunavir en pacientes infectados por VIH con disfunción renal moderada (CrCl entre 30 y 60 ml/min, n = 20) no se vio afectada significativamente. No se dispone de datos farmacocinéticos para pacientes infectados por VIH-1 con disfunción renal grave o en la fase terminal de la enfermedad renal (ver "Contraindicaciones en pacientes con insuficiencia renal grave). Dado que Darunavir, Cobicistat y Ritonavir tienen una elevada unión a las proteínas plasmáticas, es poco probable que sean removidos significativamente por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal (ver Propiedades farmacocinéticas).

Por lo tanto, no se requieren precauciones especiales en estos pacientes (ver Propiedades farmacocinéticas - Insuficiencia renal).

Para obtener información sobre Cobicistat, consulte el prospecto de Cobicistat.

Pacientes hemofílicos

Ha habido reportes de aumento de sangrado, incluidos hematomas cutáneos espontáneos y hemorragias en las articulaciones (hemartrosis) en pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa (IP). Algunos pacientes recibieron una dosis adicional de factor VIII. En más de la mitad de los casos reportados, se continuó el tratamiento con IP o se retomó si había sido temporalmente interrumpido. Se ha sugerido la existencia de una relación causal, aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción. Los pacientes hemofílicos deberán, por tanto, ser conscientes de la posibilidad de un aumento de sangrado.

En estudios comparativos, Darunavir/Ritonavir mostró una mayor incidencia de ciertas anomalías en los parámetros de coagulación sanguínea que los inhibidores de la proteasa en los grupos control (ver Reacciones adversas). Se requiere mayor precaución.

Hiperglucemia

Se han detectado casos de diabetes mellitus de nueva aparición, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus preexistente en pacientes sometidos a tratamiento antirretroviral, incluidos los IP. En algunos de estos pacientes, la hiperglucemia fue grave y, en ciertos casos, estuvo también asociada a cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban condiciones médicas confusas, algunas de las cuales requirieron tratamiento con agentes que se han asociado al desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Osteonecrosis

Aunque la etiología se considera multifactorial (incluyendo la terapia con corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión severa, un índice de masa corporal más alto), se han reportado casos de osteonecrosis especialmente en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se debe indicar a los pacientes que consulten a su médico si experimentan dolor articular, rigidez articular o molestias en el movimiento.

Redistribución de la grasa corporal y alteraciones metabólicas

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados con el VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos son, hoy por hoy, desconocidas. Los conocimientos sobre el mecanismo de acción son incompletos. Se ha propuesto la hipótesis de que existe una conexión entre la lipomatosis visceral y los IP, y entre la lipoatrofia y los ITIAN. Se ha asociado un riesgo más alto de lipodistrofia a factores individuales, como edad avanzada de los pacientes, y a factores relacionados con los medicamentos, tales como la mayor duración de los tratamientos antirretrovirales y las alteraciones metabólicas asociadas. La evaluación clínica debería incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de la grasa corporal. También debería tomarse en consideración la medida en ayunas de los lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de los lípidos deberán tratarse del modo clínicamente apropiado (ver Reacciones adversas).

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

En pacientes infectados con el VIH con inmunodeficiencia severa en el momento de comenzar el tratamiento antirretroviral combinado, puede producirse una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, dando lugar a una situación clínica grave o a un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses del inicio de la terapia antirretroviral. Son ejemplos relevantes la retinitis por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser examinado y, cuando sea necesario, tratado.

También se han comunicado trastornos autoinmunes, tales como la enfermedad de Graves al comienzo de la reconstitución inmune. Sin embargo, el momento de la aparición es más variable, y puede ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento (ver Reacciones adversas).

Interacciones con otros medicamentos

Darunavir, Cobicistat y Ritonavir son inhibidores de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 y de los inhibidores P-gp. La administración conjunta de Darunavir y Cobicistat o Ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A, o transportados por P-gp, puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos que, a su vez, puede incrementar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas (ver Contraindicaciones e Interacciones).

Darunavir, Ritonavir y Cobicistat son metabolizados por el CYP3A. Es de esperar que los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A incrementen el aclaramiento de Darunavir, Ritonavir y Cobicistat, resultando en concentraciones plasmáticas de Darunavir, Ritonavir y Cobicistat más bajas. Darunavir potenciado con Cobicistat es más sensible a la inducción de CYP3A que Darunavir potenciado con Ritonavir (ver Contraindicaciones e Interacciones). La administración conjunta con otros medicamentos que inhiban la actividad de la CYP3A4 puede reducir el aclaramiento de Darunavir, Ritonavir y Cobicistat, resultando en concentraciones plasmáticas más altas de Darunavir, Ritonavir y Cobicistat.

El perfil de interacción de Darunavir depende de si se utiliza Ritonavir o Cobicistat como potenciador farmacocinético. Por lo tanto, dependiendo de si Darunavir se potencia con Ritonavir o Cobicistat, puede haber diferentes recomendaciones para los medicamentos concomitantes cuando se usa Darunavir.

Las recomendaciones de dosificación que se indican a continuación para Darunavir/Ritonavir se aplican al Darunavir/Cobicistat, a menos que se indique lo contrario. Para obtener información sobre las interacciones de Cobicistat, consulte el prospecto de Cobicistat.

Darunavir no debe ser utilizado en combinación con otros antirretrovirales que también requieren potenciación farmacocinética con Ritonavir o Cobicistat.

Darunavir, cuando se administra en combinación con Cobicistat o Ritonavir, es un inhibidor del CYP3A, CYP2D6 y P-gp. La co-administración de Darunavir/Cobicistat o Darunavir/Ritonavir y medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A, CYP2D6 o transportados por P-gp, puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos que, a su vez, puede incrementar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas.

Medicamentos que no deben administrarse simultáneamente con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat (ver también Contraindicaciones)

Medicamento	Comentario sobre el potencial de interacción
<i>Antagonistas alfa-adrenorreceptores</i>	
Alfuzosina	CONTRAINDICADO por hipotensión potencial por aumento de la concentración plasmática de Alfuzosina (inhibición de CYP3A4).
<i>Antianginosos</i>	
Ranolazina	CONTRAINDICADO debido a un aumento del potencial de eventos adversos asociados a la Ranolazina debido a un aumento de la concentración plasmática de Ranolazina (inhibición de CYP3A4).
<i>Antiarrítmicos</i>	
Amiodarona, Bepridil, Quinidina, Disopiramida, Dronedarona, Flecainida, Mexiletina, Lidocaína (sistémica), Propafenona	CONTRAINDICADO debido a posibles efectos graves y/o potencialmente mortales, como arritmias cardíacas resultantes de un aumento de la concentración plasmática antiarrítmica (inhibición de CYP3A4 y/o CYP2D6).
<i>Antiepilépticos</i>	
Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Topiramato	CONTRAINDICADO debido al riesgo de disminución de la concentración de Darunavir, Ritonavir o Cobicistat, lo que puede llevar a una pérdida de eficacia del Darunavir (inducción de CYP450 por Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Topiramato).
Carbamazepina	CONTRAINDICADO porque el uso simultáneo de Carbamazepina y Darunavir/Cobicistat puede reducir las concentraciones plasmáticas de Cobicistat y Darunavir. Esto puede llevar a la pérdida de efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia.
<i>Antigotosos</i>	
Colchicina	CONTRAINDICADO en pacientes con alteración de la función renal y hepática, ya que puede aumentar la toxicidad de la Colchicina. Vea a continuación las recomendaciones de dosis para pacientes con función renal y hepática normal. El uso concomitante de Colchicina y Darunavir/Ritonavir puede aumentar la exposición a la Colchicina como resultado de la inhibición de CYP3A4 y/o P-glicoproteína.
<i>Antihistamínicos</i>	
Astemizol, Terfenadina	CONTRAINDICADO debido a reacciones potencialmente graves y/o potencialmente mortales como arritmias cardíacas debido a un aumento en la concentración de Astemizol o Terfenadina en plasma (inhibición de CYP3A4).
<i>Medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis</i>	
Rifampicina	CONTRAINDICADO: Rifampicina es un potente inductor del metabolismo del CYP450.

	Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat no deben administrarse en combinación con con Rifampicina, ya que la administración concomitante puede reducir significativamente la concentración plasmática de Darunavir. Esto puede llevar a la pérdida del efecto terapéutico de Darunavir.
<i>Antipsicóticos</i>	
Pimocida, Sertindol	CONTRAINDICADO debido a reacciones potencialmente severas y/o potencialmente mortales como arritmias cardíacas.
Lurasidona	CONTRAINDICADO porque el uso concomitante de Lurasidona y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede aumentar la exposición a Lurasidona (inhibición de CYP3A4).
Quetiapina	CONTRAINDICADO porque el uso concomitante de Quetiapina y Darunavir/Cobicistat puede aumentar la exposición a Quetiapina (inhibición de CYP3A4).
<i>Alcaloides ergóticos</i>	
Dihidroergotamina, Ergometrina, Ergotamina, Metilergometrina	CONTRAINDICADO debido a reacciones potencialmente graves y/o potencialmente mortales como ergotismo agudo con vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos causadas por un aumento en la concentración plasmática de Dihidroergotamina, Ergometrina, Ergotamina o Metilergometrina (inhibición de CYP3A4).
<i>Procinéticos</i>	
Cisaprida	CONTRAINDICADO debido a reacciones potencialmente graves y/o potencialmente mortales como arritmias cardíacas causadas por un aumento en la concentración de Cisaprida en plasma (inhibición de CYP3A4).
<i>Medicamentos a base de plantas</i>	
Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	CONTRAINDICADO, ya que la administración concomitante puede reducir significativamente la concentración plasmática de Darunavir (inducción de CYP3A4 por la hierba de San Juan). Esto puede llevar a la pérdida del efecto terapéutico de Darunavir.
<i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</i>	
Lovastatina, Simvastatina	CONTRAINDICADO debido a la posibilidad de reacciones graves como el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, causadas por un aumento de la concentración plasmática de Lovastatina o Simvastatina (inhibición de CYP3A4). Vea a continuación las recomendaciones de dosis para Atorvastatina, Pitavastatina, Pravastatina y Rosuvastatina.
<i>Antivirales de acción directa sobre el virus de la hepatitis C (VHC): Inhibidores de proteasa NS3/4A</i>	
Elbasvir/Grazoprevir	CONTRAINDICADO porque el uso concomitante de Elbasvir/Grazoprevir y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede aumentar la exposición a Grazoprevir-Elbasvir (inhibición de CYP3A4).
<i>Inhibidores de FDE-5</i>	
Vardenafil con Darunavir/Ritonavir, Avanafil con Darunavir/Cobicistat	CONTRAINDICADO por hipotensión, síncope y priapismo potenciales por aumento de la concentración plasmática de inhibidores de FDE-5 (inhibición de CYP3A4).

Sildenafil	CONTRAINDICADO para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar debido a un aumento del potencial de eventos adversos asociados al Sildenafil debido a un aumento de la concentración plasmática de Sildenafil (inhibición de CYP3A4). Vea a continuación las recomendaciones de dosis para Tadalafil.
<i>Inhibidores de la agregación de trombocitos</i>	
Ticagrelor	CONTRAINDICADO debido a un posible aumento en la exposición al Ticagrelor.
<i>Sedantes/hipnóticos</i>	
Triazolam, Midazolam oral	CONTRAINDICADO debido a reacciones potencialmente graves y/o potencialmente mortales como sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria debido a un aumento en la concentración plasmática de Triazolam o Midazolam oral (inhibición de CYP3A4).

Interacciones conocidas y otras interacciones medicamentosas potencialmente significativas
La siguiente lista de interacciones medicamentosas no es exhaustiva.

Medicamentos antirretrovirales

- *Inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa*

Dolutegravir

Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) no tuvo efectos de relevancia clínica en la exposición a Dolutegravir. Utilizando comparaciones de estudios cruzados con los datos históricos de farmacocinética, Dolutegravir no tuvo un efecto de importancia clínica en la farmacocinética de Darunavir. La co-administración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con Dolutegravir puede realizarse sin ajuste de dosis.

Elvitegravir

Cuando se administra Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) en combinación con elvitegravir, la dosis de Elvitegravir debe ser de 150 mg una vez al día. No se han establecido la farmacocinética y las recomendaciones posológicas para otras dosis de Darunavir o con Elvitegravir/Cobicistat. Por lo tanto, no se recomienda la co-administración de elvitegravir y Darunavir/Ritonavir en dosis que no sean de 600/100 mg dos veces al día. No se recomienda la combinación de Darunavir/Ritonavir y Elvitegravir con Cobicistat.

Raltegravir

Algunos ensayos clínicos sugieren que el Raltegravir puede causar una modesta disminución de las concentraciones plasmáticas de Darunavir. A la fecha, el efecto del Raltegravir sobre las concentraciones plasmáticas de Darunavir no parece ser de relevancia clínica. La administración conjunta de Darunavir con una dosis baja de Ritonavir y Raltegravir puede utilizarse sin ajustes de dosis.

- *Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN/ITIANt)*

Didanosina

Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) no tuvo un efecto significativo sobre la exposición a didanosina. La combinación de Darunavir co-administrado con dosis bajas de Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Didanosina puede ser utilizado sin necesidad de realizar ajustes de dosis. Se recomienda administrar Didanosina con el estómago vacío. Se debe administrar didanosina 2 horas antes o 2 horas después de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat (que se administra con las comidas).

Tenofovir disoproxil fumarato

Los resultados de un estudio de interacción con Tenofovir (Tenofovir disoproxil fumarato, 300 mg una vez al día) demostraron que la exposición sistémica de Tenofovir se incrementó en un 22% cuando se co-administró con Darunavir/Ritonavir (300/100 mg dos veces al día). Este hallazgo no se considera clínicamente relevante. No se produjeron cambios en la excreción urinaria de Tenofovir o Darunavir durante la administración conjunta. Tenofovir no ejerció una influencia significativa en la exposición a Darunavir. Darunavir/Ritonavir, Cobicistat o Tenofovir disoproxil fumarato se pueden administrar conjuntamente sin necesidad de ajustar la dosis.

Si se combina Darunavir/Cobicistat con Tenofovir disoproxil fumarato, se puede indicar la monitorización de la función renal, particularmente en pacientes con enfermedades sistémicas o renales subyacentes y en aquellos que toman sustancias nefrotóxicas.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida

Cuando se administran Emtricitabina/Tenofovir alafenamida y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat concomitantemente, la dosis recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida es de 200 mg/10 mg una vez al día.

- Otros ITIAN

Dadas las diferentes vías de eliminación de los demás ITIAN (Zidovudina, Zalcitabina, Emtricitabina, Estavudina, Lamivudina y Abacavir), que son de excreción principalmente renal, no se espera que estos fármacos presenten interacciones con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)

Delavirdina

La administración concomitante de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Delavirdina puede aumentar las concentraciones de Darunavir, Cobicistat y Delavirdina (inhibición de CYP3A). Las dosis apropiadas de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Delavirdina no han sido establecidas. No está recomendada la combinación de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Delavirdina.

Etravirina

En un estudio de interacción entre Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) y Etravirina se produjo una reducción del 37% en la exposición a Etravirina en presencia de Darunavir/Ritonavir y no se produjo ningún cambio relevante en la exposición a Darunavir. En consecuencia, Darunavir/Ritonavir puede administrarse conjuntamente con etravirina 200 mg dos veces al día sin necesidad de ajustar la dosis.

El uso concomitante de Darunavir/Cobicistat y Etravirina puede reducir las concentraciones de Darunavir y/o Cobicistat, lo que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. No se recomienda la administración concomitante de Darunavir/Cobicistat y Etravirina.

Efavirenz

La administración concomitante de Darunavir/Ritonavir y Efavirenz resultó en una disminución del AUC de Darunavir en un 13% y de la C_{min} en un 31%. EL AUC de Efavirenz se incrementó en un 21% y la C_{min} en un 17%. Se desconoce la relevancia clínica. Por lo tanto, se debe usar con precaución la combinación de Darunavir/Ritonavir y Efavirenz.

El uso concomitante de Darunavir/Cobicistat y Efavirenz puede reducir las concentraciones de Darunavir y/o Cobicistat, lo que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. No se recomienda la administración concomitante de Darunavir/Cobicistat y Efavirenz.

Nevirapina

Los resultados de un estudio de interacción con Darunavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día) y Nevirapina (200 mg dos veces al día) demostraron que la exposición a Darunavir no se veía afectada por la administración concomitante de Nevirapina. La exposición a Nevirapina se incrementó en un

27 % (en comparación con controles históricos) al ser administrada junto con Darunavir/Ritonavir. Dado el nivel de conocimiento actual, no es necesario ajustar la dosis.

El uso concomitante de Darunavir/Cobicistat y Nevirapina puede reducir las concentraciones de Darunavir y/o Cobicistat, lo que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. Las concentraciones de Nevirapina pueden aumentar cuando se administra de forma concomitante con Darunavir/Cobicistat. No se recomienda la administración concomitante de Darunavir/Cobicistat y Nevirapina.

Rilpivirina

En un estudio de interacción entre Darunavir/Ritonavir (800/100 mg una vez al día) y Rilpivirina (150 mg una vez al día), no se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición a Darunavir. La exposición a Rilpivirina aumentó en un 130 % (2,3 veces) cuando se administró en combinación con Darunavir/Ritonavir. Dado que esta diferencia no se considera clínicamente relevante, se puede utilizar la combinación de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Rilpivirina sin ajustes de dosis.

- Inhibidores de la proteasa del VIH (IP)

Ritonavir

El efecto de potenciación farmacocinética global de Ritonavir consistió en aumentar unas 14 veces la exposición sistémica de Darunavir cuando se administró una única dosis de 600 mg de Darunavir por vía oral junto con Ritonavir a razón de 100 mg dos veces al día. Por lo tanto, debe administrarse Darunavir exclusivamente en combinación con un potenciador farmacocinético como Cobicistat o Ritonavir en dosis bajas (ver "Advertencias y precauciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

Lopinavir/Ritonavir

Los resultados de los estudios de interacción con Darunavir (con o sin Ritonavir) y Lopinavir/Ritonavir (1200 mg de Darunavir dos veces al día con o sin 100 mg de Ritonavir dos veces al día y 400/100 mg de Lopinavir/Ritonavir dos veces al día o 533/133,3 mg dos veces al día) demostraron un descenso de la exposición (AUC) a darunavir del 40%. No se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, no se recomienda administrar Darunavir/Ritonavir conjuntamente con Lopinavir/Ritonavir.

Saquinavir

En un estudio de interacción entre Darunavir (400 mg dos veces al día), Saquinavir (1000 mg dos veces al día) y Ritonavir (100 mg dos veces al día), la exposición a darunavir disminuyó en un 26 % en presencia de Saquinavir/Ritonavir y la exposición a Saquinavir no se vio afectada por la presencia de Darunavir/Ritonavir. No se recomienda la combinación de Saquinavir y Darunavir, con o sin una dosis baja de Ritonavir.

Atazanavir

Un estudio de interacción entre Darunavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día) y Atazanavir (300 mg una vez al día) demostró que la exposición sistémica a Darunavir y Atazanavir no se vio significativamente afectada al ser administrados conjuntamente. Atazanavir puede administrarse junto con Darunavir/Ritonavir.

Indinavir

En un estudio de interacción entre Darunavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día) e Indinavir (800 mg dos veces al día), la exposición a Darunavir se vio incrementada en un 24% en presencia de Indinavir/Ritonavir. La exposición a Indinavir se vio incrementada en un 23% en presencia de Darunavir/Ritonavir. Cuando se utiliza en combinación con Darunavir/Ritonavir, un ajuste de la dosis de Indinavir de 800 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día puede justificarse en caso de intolerancia.

- Otros Inhibidores de la proteasa del VIH

No se han estudiado los efectos de la co-administración de Darunavir/Ritonavir e IP distintos a Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir, Atazanavir e Indinavir. Por ello, no se recomienda la co-administración.

- Antagonistas CCR5

Maraviroc

Cuando se administra en combinación con Darunavir/Ritonavir Darunavir/Cobicistat, la dosis de maraviroc debe ser de 150 mg dos veces al día. Un estudio de interacción entre Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) y Maraviroc (150 mg dos veces al día) demostró que, en presencia de Darunavir/Ritonavir, la exposición a Maraviroc aumentó en un 305 %.

Otros medicamentos

- Antiácidos/Inhibidores de secreción ácida

Antiácidos

p. ej. hidróxido de aluminio / magnesio, carbonato de calcio

No se espera interacción entre antiácidos y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat. Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y antiácidos pueden ser utilizados concomitantemente sin ajuste de dosis.

Antagonistas receptores H₂

p. ej. Cimetidina, Famotidina, Nizatidina, Ranitidina

La co-administración de Ranitidina (150 mg dos veces al día) y Darunavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día) no afectó a la exposición a Darunavir. Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede co-administrarse con antagonistas de receptores H₂ sin necesidad de ajustar la dosis.

Inhibidores de bomba de protones

p. ej. Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol

La co-administración de Omeprazol (20 mg una vez al día) y Darunavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día) no afectó a la exposición a Darunavir. Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede co-administrarse con inhibidores de bomba de protones sin necesidad de ajustar la dosis.

- Glucósidos cardíacos

Digoxina

Un ensayo de interacción con Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) y una dosis única de Digoxina (0,4 mg) mostró un incremento en el AUC_{final} de digoxina del 77 % (la relación entre las medias de mínimos cuadrados [LSM, por sus siglas en inglés] fue de 1,77, con un IC del 90 % de 0,90 a 3,50). Cuando se administra digoxina conjuntamente con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat, se recomienda prescribir inicialmente la dosis mínima de Digoxina e ir ajustándola hasta obtener el efecto clínico deseado. Las concentraciones de Digoxina en suero deben ser monitoreadas para facilitar la titulación de la dosis.

- Antibióticos

Claritromicina

Un estudio de interacción entre Darunavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día) y Claritromicina (500 mg dos veces al día) mostró un incremento en la exposición a Claritromicina del 57 %, mientras que la exposición a Darunavir no se vio afectada. Basado en consideraciones teóricas, se espera que la Claritromicina aumente las concentraciones plasmáticas de Darunavir y/o Cobicistat (inhibición de CYP3A). Las concentraciones de Claritromicina pueden aumentar por la administración concomitante con Darunavir/Cobicistat (inhibición de CYP3A). Se recomienda precaución al combinar Claritromicina con Darunavir/Cobicistat. Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Claritromicina pueden ser

utilizados sin ajuste de dosis en pacientes con función renal normal. Para los pacientes con insuficiencia renal, debe considerarse la siguiente reducción de la dosis de Claritromicina: En pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min, la dosis de Claritromicina debe reducirse en un 50 %.

En pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min, la dosis de Claritromicina debe reducirse en un 75 %. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de esta recomendación de dosis. Se recomienda la vigilancia clínica.

- Anticoagulantes

Apixabán, Dabigatrán etexilato, Rivaroxabán

La co-administración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con estos anticoagulantes puede aumentar las concentraciones del anticoagulante (inhibición de CYP3A y/o glicoproteína P). La administración concomitante de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Rivaroxabán no está recomendada. La combinación de Darunavir/Ritonavir y Dabigatrán etexilato debe ser utilizada con precaución y no está recomendada en sujetos con insuficiencia renal grave. No se recomienda la administración concomitante de Darunavir/Cobicistat y Apixabán o Dabigatrán etexilato. La dosis recomendada de Apixabán cuando se co-administra con Darunavir/Ritonavir es de 2,5 mg dos veces al día. Sin embargo, esto solo debe hacerlo si la combinación es absolutamente necesaria. Se recomienda la vigilancia clínica.

Warfarina

Las concentraciones de Warfarina pueden verse afectadas por la administración conjunta de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat. Se recomienda controlar el índice internacional normalizado [INR, por sus siglas en inglés] del valor de coagulación sanguínea cuando se combine Warfarina con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat.

- Antiepilépticos

Carbamazepina

Un estudio de interacción entre Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) y Carbamazepina (200 mg dos veces al día) mostró que la exposición a Darunavir, administrado conjuntamente con Ritonavir, no se ve afectada por la Carbamazepina. La exposición a Ritonavir (AUC_{12h}) se redujo en un 49 %. La AUC_{12h} de la Carbamazepina se incrementó en un 45 %. No se recomienda ajustar la dosis de Darunavir/Ritonavir. Si resulta preciso combinar Darunavir/Ritonavir con Carbamazepina, deberá vigilarse a los pacientes en previsión de posibles reacciones adversas asociadas a la Carbamazepina. Deberán vigilarse las concentraciones de Carbamazepina y deberá ajustarse su dosis hasta obtener una respuesta adecuada. De acuerdo con la evidencia existente, en presencia de Darunavir/Ritonavir puede ser necesario reducir la dosis de Carbamazepina de un 25 % a un 50 %.

El uso concomitante de Carbamazepina y Darunavir/Cobicistat puede reducir las concentraciones de Carbamazepina y Darunavir, lo que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. El uso concomitante de Carbamazepina y Darunavir/Cobicistat está contraindicado.

Clonazepam

La co-administración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con Clonazepam puede incrementar las concentraciones de Clonazepam.

Se recomienda el monitoreo clínico cuando se co-administra Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con Clonazepam.

Oxcarbazepina

El uso concomitante de Darunavir/Cobicistat con Oxcarbazepina puede reducir las concentraciones de Darunavir y/o Cobicistat, lo que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. No se recomienda la administración concomitante de Darunavir/Cobicistat y Oxcarbazepina. Se debe considerar la posibilidad de usar anticonvulsivos alternativos.

- Antidepresivos*Paroxetina y Sertralina*

En un estudio de interacción entre Paroxetina (20 mg una vez al día) o Sertralina (50 mg una vez al día) y Darunavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), la exposición a Darunavir no se vio afectada por la presencia de Sertralina o Paroxetina. La exposición a Sertralina y Paroxetina, disminuyó en un 49 % y 39 %, respectivamente, en la presencia de Darunavir/Ritonavir.

Se desconoce el efecto de Darunavir/Cobicistat sobre la exposición a Sertralina o Paroxetina. Basado en consideraciones teóricas, se espera que Darunavir/Cobicistat aumente las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A).

Si se co-administran Sertralina o Paroxetina con Darunavir/Ritonavir, el enfoque recomendado es una titulación cuidadosa de la dosis del SSRI en base a la evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo. Además, los pacientes con una dosis estable de Sertralina o Paroxetina que comiencen el tratamiento con Darunavir/Ritonavir deben ser monitoreados por una respuesta antidepresiva.

Cuando se usa Darunavir/Cobicistat con estos antidepresivos de forma concomitante, se recomienda el monitoreo clínico y puede ser necesario ajustar la dosis del antidepresivo.

Amitriptilina, Desipramina, Imipramina, Nortriptilina, Trazodona

El uso concomitante de estos antidepresivos y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede incrementar las concentraciones del antidepresivo (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A). El uso concomitante de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y estos antidepresivos requiere de precaución. Se recomienda el monitoreo clínico y puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidepresivo. Se han observado efectos adversos como náuseas, mareos, hipotensión y síncope después de la administración simultánea de Trazodona y Ritonavir.

- Antimicóticos*Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol y Voriconazol*

Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol y Voriconazol son inhibidores potentes del CYP3A4 y algunos también son sustratos de CYP3A4. El uso sistémico concomitante de estos antifúngicos con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Darunavir o Cobicistat. Al mismo tiempo, las concentraciones plasmáticas de algunos de estos antifúngicos pueden verse incrementadas por Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat. No se ha estudiado el uso concomitante de Voriconazol con Darunavir/Ritonavir. La administración de Voriconazol junto con Ritonavir (100 mg dos veces al día) reduce el AUC de Voriconazol en un promedio de 39 %. Cuando se usa junto con Darunavir/Cobicistat, las concentraciones plasmáticas de Voriconazol pueden aumentar o disminuir. Voriconazol no debe administrarse a pacientes que reciben Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat a menos que una evaluación de la relación riesgo/beneficio justifique el uso de Voriconazol. La administración concomitante de Ketoconazol (200 mg dos veces al día) y Darunavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día) incrementó la exposición a Ketoconazol y Darunavir en un 212 % y un 42 %, respectivamente. Si fuera necesaria la administración concomitante, la dosis diaria de Ketoconazol o Itraconazol no debe exceder los 200 mg. Se recomienda el monitoreo clínico cuando se co-administra Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con Posaconazol.

Clotrimazol y Fluconazol

La co-administración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con estos antimicóticos puede incrementar las concentraciones de Darunavir, Ritonavir, Cobicistat y del antimicótico.

Se recomienda el monitoreo clínico cuando se co-administra Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con estos antimicóticos.

- Antigotosos*Colchicina*

El uso concomitante de Colchicina y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede aumentar la exposición a Colchicina. Se recomienda hacer los siguientes ajustes en la dosis de Colchicina. Para tratar los ataques de gota en pacientes que están en tratamiento con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat, la dosis de Colchicina recomendada es de 0,6 mg, seguida de 0,3 mg una hora más tarde. Repetir el tratamiento no antes de 3 días. Para la profilaxis de los ataques de gota en pacientes que están en tratamiento con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat, la dosis de Colchicina recomendada es de 0,3 mg una vez al día o cada dos días. Para tratar la fiebre mediterránea familiar en pacientes que están en tratamiento con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat, la dosis máxima recomendada de Colchicina es de 0,6 mg una vez al día (se pueden administrar como 0,3 mg dos veces al día). Está contraindicada la administración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con Colchicina en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

- Antimaláricos

Artemeter/Lumefantrina

Un ensayo de interacción entre Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) y Artemeter/Lumefantrina (80/480 mg, 6 dosis a 0, 8, 24, 36, 48, y 60 horas) mostró un incremento en la exposición a Lumefantrina en 2,75 veces, mientras que la exposición a Darunavir no se vio afectada. La exposición a Artemeter y su metabolito activo, dihidroartemisina, disminuyó en un 16 % y 18 %, respectivamente. Basado en consideraciones teóricas, se espera que Darunavir/Cobicistat aumente las concentraciones plasmáticas de Lumefantrina. Dado el nivel de conocimiento actual, no es necesario ajustar la dosis cuando se combinan Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Artemeter/Lumefantrina. Sin embargo, debido al incremento en la exposición a Lumefantrina, la combinación debe ser utilizada con precaución.

- Medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis

Rifapentina

La co-administración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede disminuir la concentración plasmática de Darunavir (inducción del CYP3A), lo cual puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de Darunavir. La administración concomitante de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Rifapentina no está recomendada.

Rifabutin

Rifabutin es un sustrato de las enzimas CYP450. En un estudio de interacción, en el que se administró Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) con Rifabutin (150 mg una vez cada dos días), se observó un incremento del 57 % en la exposición sistémica a Darunavir. A la vista del perfil de seguridad de Darunavir/Ritonavir, el incremento de la exposición a Darunavir en presencia de Rifabutin no requiere el ajuste de la dosis de Darunavir/Ritonavir. El ensayo de interacción mostró una exposición sistémica comparable para Rifabutin entre el tratamiento de 300 mg (una vez al día) solo y el de 150 mg (1 cada dos días) en combinación con Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día), con un incremento de la exposición al metabolito activo de 25-O-Desacetilrifabutin. En los pacientes que reciban esta combinación, es recomendable reducir en un 75 % la dosis usual de 300 mg/día de Rifabutin (es decir, 150 mg cada dos días de Rifabutin) y aumentar el monitoreo de los eventos adversos relacionados a Rifabutin.

No se recomienda la administración concomitante de Darunavir/Cobicistat y Rifabutin. Si fuera necesario administrar una combinación de Rifabutin y Darunavir/Cobicistat, se recomienda una dosis de 150 mg de Rifabutin tres veces a la semana en días fijos (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). Con el uso simultáneo de Darunavir/Cobicistat y Rifabutin, se recomienda el monitoreo clínico de los efectos secundarios asociados a la Rifabutin, incluyendo neutropenia y uveítis, ya que se espera un aumento en la exposición a la Rifabutin. Para más información, consulte la ficha técnica de Rifabutin.

- *Agentes antineoplásicos*

Dasatinib, Everolimus, Nilotinib, Vinblastina, Vincristina

Se espera que las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos aumenten con la coadministración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat (inhibición de CYP3A), dando como resultado la posibilidad de eventos adversos generalmente asociado con estos agentes. Se debe ejercer precaución al combinar uno de estos agentes antineoplásicos con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat. No se recomienda el uso concomitante de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Everolimus.

- *Antipsicóticos/neurolépticos*

Perfenazina

La co-administración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Perfenazina puede incrementar las concentraciones del neuroléptico (inhibición del CYP3A o CYP2D6).

Se recomienda el monitoreo clínico cuando se co-administra Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con Perfenazina y se debe considerar una dosis menor del neuroléptico.

Risperidona, Tioridazina

El uso concomitante de risperidona o tioridazina y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede aumentar la exposición a estos antipsicóticos (inhibición del CYP2D6 y/o P-gp). Se recomienda el monitoreo clínico cuando se co-administra Darunavir/Cobicistat con Risperidona o Tioridazina. Puede que sea necesario disminuir la dosis de Risperidona o Tioridazina al administrarse con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat.

Quetiapina

La administración concomitante de Quetiapina y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede aumentar la exposición a Quetiapina (inhibición de CYP3A). La dosis de Quetiapina debe reducirse sustancialmente al co-administrarse con Darunavir/Ritonavir. Para ver detalles, consulte la ficha técnica de Quetiapina. El uso concomitante de Quetiapina y Darunavir/Cobicistat está contraindicado (ver Contraindicaciones).

- *Betabloqueantes*

Carvedilol, Metoprolol, Timolol

La administración concomitante de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con beta-bloqueadores puede aumentar las concentraciones de los beta-bloqueadores (inhibición de CYP2D6). Se recomienda el monitoreo clínico cuando se co-administra Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con beta-bloqueadores y se debería considerar una menor dosis de estos últimos.

- *Bloqueadores de los canales de calcio*

Amlodipino, Diltiazem, Felodipino, Nifedipino, Nicardipino, Verapamilo

Las concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar cuando se administra en forma concomitante con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat (inhibición del CYP2D6 y/o CYP3A). Se recomienda precaución y un monitoreo clínico exhaustivo.

- *Contraceptivos orales*

Etinilestradiol y noretisterona

Los resultados de un estudio de interacción entre Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) y Etinilestradiol y Noretindrona demostró que la exposición a Etinilestradiol y Noretindrona en el estado estacionario disminuyó en un 44 % y 14 %, respectivamente. Se desconoce el efecto de Darunavir/Cobicistat sobre la exposición a Noretindrona. No se pueden dar recomendaciones de dosis para el uso de Darunavir/Cobicistat con anticonceptivos orales.

Etinilestradiol y Drospirenona

Los resultados de un estudio de interacción entre el Darunavir/Cobicistat (800/150 mg una vez al día) y Etinilestradiol y Drospirenona mostraron que la exposición sistémica a Etinilestradiol disminuyó en un 30 % después de la administración de una sola dosis y la exposición sistémica a la Drospirenona aumentó en un 58 % después de la administración de una sola dosis.

Se desconoce el efecto de Darunavir/Ritonavir sobre la exposición a Drospirenona.

Si se administran simultáneamente el Darunavir/Ritonavir o el Darunavir/Cobicistat y un preparado que contenga Drospirenona, se recomienda la monitorización clínica debido al potencial de que se produzca una hipercalcemia.

No se dispone de datos para las recomendaciones sobre el uso de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con otros anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, se recomiendan métodos anticonceptivos adicionales o alternativos (no hormonales).

- Corticosteroides

Los corticosteroides son metabolizados principalmente por el CYP3A (Betametasona, Budesonida, Fluticasona, Mometasona, Prednisona, Triamcinolona)

El uso concomitante de corticosteroides y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos corticosteroides. El uso concomitante puede aumentar el riesgo de desarrollar los efectos de los corticosteroides sistémicos, incluido el síndrome de Cushing y la supresión adrenal. Se recomienda el monitoreo clínico cuando se co-administra Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con corticosteroides. Deben considerarse otras alternativas, especialmente en casos de uso prolongado.

Dexametasona sistémica

La dexametasona sistémica induce la isoenzima CYP3A y puede, por tanto, reducir la exposición a Darunavir. Esto podría causar la pérdida del efecto terapéutico. Por lo tanto, esta combinación debe usarse con precaución.

- Antagonista de los receptores de endotelina***Bosentan***

El uso concomitante de Bosentan y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Bosentan. En pacientes que han estado recibiendo Darunavir/Ritonavir durante al menos 10 días, se comenzará con una dosis de 62,5 mg de Bosentan una vez al día o cada dos días, según la tolerancia individual. En pacientes que están en tratamiento con Bosentan y que deban iniciar un tratamiento con Darunavir/Ritonavir, se suspenderá el uso de Bosentan al menos 36 horas antes de comenzar con Darunavir/Ritonavir. Después de un mínimo de 10 días desde el inicio del tratamiento con Darunavir/Ritonavir, el tratamiento con Bosentan se reanudará con una dosis de 62,5 mg una vez al día o cada dos días, según la tolerancia individual. No se recomienda la administración concomitante de Darunavir/Cobicistat con Bosentan.

- Eúgeroicos***Armodafinilo, Modafinilo***

El uso concomitante de Darunavir/Cobicistat y Armodafinilo o Modafinilo puede reducir las concentraciones de Darunavir y/o Cobicistat, lo que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.

No se recomienda la administración concomitante de Darunavir/Cobicistat y Armodafinilo o Modafinilo.

- Antivirales de acción directa sobre el virus de la hepatitis C (VHC)***Boceprevir***

En un estudio de interacción entre Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) y Boceprevir (800 mg tres veces al día), la exposición a Darunavir se redujo en un 44 % y la exposición al

boceprevir se redujo en un 32 %. No se recomienda co-administrar Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con Boceprevir.

Telaprevir

En un estudio de interacción con Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) y Telaprevir (750 mg cada 8 horas), la exposición a Darunavir se redujo en un 40 % y la exposición a Telaprevir se redujo en un 35 %. No se recomienda el uso concomitante de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Telaprevir.

Simeprevir

La co-administración de Darunavir/Ritonavir (800/100 mg una vez al día) y Simeprevir aumentó las concentraciones de Darunavir y Simeprevir (inhibición de CYP3A). En un ensayo de interacción entre Darunavir/Ritonavir (800/100 mg una vez al día) y Simeprevir (50 mg una vez al día), la exposición a este último aumentó en 2,59 veces y la exposición a Darunavir aumentó en 1,18 veces. No se ha estudiado la interacción con Darunavir/Cobicistat. Basado en consideraciones teóricas, se espera que Darunavir/Cobicistat aumente las concentraciones plasmáticas de Simeprevir. Simeprevir podría aumentar las concentraciones plasmáticas Darunavir y/o Cobicistat. No se recomienda la combinación de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Simeprevir.

- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Atorvastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina

Si Atorvastatina y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat se administran juntos, se recomienda comenzar con la dosis más baja posible de Atorvastatina bajo supervisión cuidadosa. Un aumento gradual de la dosis de Atorvastatina puede adaptarse a la respuesta clínica.

Los resultados de un estudio de interacción entre Darunavir/Cobicistat (800/150 mg una vez al día) y Atorvastatina (10 mg una vez al día) mostraron un aumento de 3,9 veces en la exposición a la Atorvastatina.

Cuando se administró Darunavir/Ritonavir concomitantemente con Pravastatina, el aumento medio en el AUC de Pravastatina fue del 81 %. Sin embargo, algunos pacientes experimentaron un aumento de hasta 5 veces en las AUC de Pravastatina. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

Cuando sea preciso administrar Pravastatina con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat, se recomienda comenzar con la dosis más baja posible de Pravastatina y ajustarla gradualmente hasta alcanzar los efectos clínicos deseados, vigilando la seguridad.

Un estudio de interacción, que evaluó el uso de Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) en combinación con Rosuvastatina (10 mg una vez al día), indicó un aumento de la exposición a Rosuvastatina. Los resultados de un estudio de interacción entre Darunavir/Cobicistat (800/150 mg una vez al día) y Rosuvastatina (10 mg una vez al día) mostraron un aumento de 1,9 veces en la exposición a Rosuvastatina. Cuando sea preciso administrar Rosuvastatina con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat, se recomienda comenzar con la dosis más baja posible de Rosuvastatina y ajustarla gradualmente hasta alcanzar los efectos clínicos deseados, vigilando la seguridad.

Un estudio de interacción, que evaluó el uso de Darunavir/Ritonavir (800/100 mg una vez al día) en combinación con Pitavastatina (4 mg una vez al día), indicó un aumento de la exposición a Pitavastatina. Se desconoce el efecto del Darunavir/Cobicistat. Darunavir/Ritonavir y Pitavastatina pueden administrarse concomitantemente sin ajustar la dosis. Se recomienda el monitoreo clínico cuando se co-administra Darunavir/Cobicistat con Pitavastatina y de debe considerarse una dosis menor de Pitavastatina.

- Otros agentes modificadores de lípidos

Lomitapida

Se espera que Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat aumenten la exposición a Lomitapida cuando se administran con Lomitapida. La administración concomitante está contraindicada.

- Inmunosupresores

Ciclosporina, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus

Las concentraciones plasmáticas de estos inmunosupresores pueden aumentar fuertemente cuando se co-administran con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat. Se recomienda un monitoreo terapéutico de la concentración plasmática de los agentes inmunosupresores cuando se administran de forma conjunta con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat. No se recomienda el uso concomitante de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Everolimus.

- Beta-agonistas inhalados

Salmeterol

No se recomienda el uso concomitante de Salmeterol y Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat. La combinación puede resultar en un aumento del riesgo de presentar eventos adversos cardiovasculares con salmeterol, incluyendo la prolongación QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

- Analgésicos narcóticos/tratamiento para la dependencia a opioides

Buprenorfina/Naloxona

Los resultados de un estudio de interacción con Darunavir/Ritonavir y Buprenorfina/Naloxona demostraron que la exposición a Buprenorfina no se veía afectada por la administración conjunta de Darunavir/Ritonavir. La C_{min} , la C_{max} y el AUC del metabolito activo Norbuprenorfina aumentaron en un 71 %, 36 % y 46 %, respectivamente. No se ha determinado la importancia clínica de estos valores aumentados de los parámetros farmacocinéticos de Norbuprenorfina. No fue necesario ajustar la dosis de Buprenorfina. Se recomienda un monitoreo clínico exhaustivo si se co-administran Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat y Buprenorfina.

Fentanilo, Oxidona, Tramadol

La co-administración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con fentanilo, oxidona o tramadol puede incrementar las concentraciones del analgésico.

Se recomienda el monitoreo clínico cuando se co-administra Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con estos analgésicos.

Metadona

Un estudio de interacción que investigó el efecto de Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) en un tratamiento estable de mantenimiento con Metadona mostró una disminución en el AUC de la R-Metadona del 16 %. De acuerdo con los hallazgos farmacocinéticos y clínicos, no se requieren ajustes en la dosis de metadona cuando se inicia la co-administración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat. Sin embargo, se recomienda el monitoreo clínico, ya que puede ser necesario ajustar el tratamiento de mantenimiento en algunos pacientes.

- Inhibidores de FDE-5

Tratamiento de la disfunción eréctil

Avanafil, Sildenafil, Tadalafilo, Vardenafil

En un estudio de interacción se observó una exposición sistémica a Sildenafil comparable para una única ingestión de 100 mg de Sildenafil solo y una única ingestión de 25 mg de Sildenafil administrado conjuntamente con Darunavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día). La administración concomitante de inhibidores de la PDE-5 para tratar la disfunción eréctil, junto con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat debe llevarse a cabo con precaución. De estar indicado el uso concomitante de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con Sildenafil o Tadalafilo, se recomienda la administración de Sildenafil en una dosis única no superior a 25 mg en 48 horas y de Tadalafilo en una dosis única no superior a 10 mg en 72 horas. La administración concomitante con Vardenafil está contraindicada con Darunavir/Ritonavir, mientras que se recomienda ajustar la dosis con Darunavir/Cobicistat (dosis únicas de Vardenafil que no excedan los 2,5 mg en 72 horas). No se

recomienda la co-administración de Avanafil con Darunavir/Ritonavir; la co-administración de Avanafil con Darunavir/Cobicistat está contraindicada.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Sildenafil, Tadalafilo

No se ha establecido una dosis segura y efectiva de Sildenafil cuando se administra en combinación con Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat para tratar la hipertensión arterial pulmonar. Existe una mayor probabilidad de eventos adversos asociados al Sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, está contraindicada la co-administración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con sildenafil, usado para tratar la hipertensión arterial pulmonar. Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con Tadalafilo en combinación con Darunavir/Ritonavir, se debe ajustar la dosis de Tadalafilo. En pacientes que han estado recibiendo Darunavir/Ritonavir durante al menos una semana, hay que comenzar con una dosis de Tadalafilo de 20 mg una vez al día, y aumentar a 40 mg una vez al día, según la tolerancia individual. En pacientes bajo tratamiento con Tadalafilo, que deban comenzar un tratamiento con Darunavir/Ritonavir, se debe interrumpir el uso de Tadalafilo al menos 24 horas antes de comenzar con Darunavir/Ritonavir y se evitará el uso de Tadalafilo al principio del tratamiento con Darunavir/Ritonavir. Al menos una semana después de comenzar con Darunavir/Ritonavir, se puede reanudar el tratamiento con una dosis de 20 mg una vez al día de Tadalafilo y se aumentará a 40 mg una vez al día, según la tolerancia individual.

No se recomienda el uso concomitante de Tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y Darunavir/Cobicistat.

- Potenciadores farmacocinéticos

Darunavir debe utilizarse en combinación con un potenciador farmacocinético como Cobicistat o Ritonavir en dosis bajas. Una dosis diaria de 150 mg de Cobicistat con 800 mg de Darunavir aumenta la exposición sistémica de Darunavir de manera similar al Ritonavir. Darunavir no debe ser utilizado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales que también requieren potenciación farmacocinética con Ritonavir o Cobicistat, ya que no se cuenta con recomendaciones de dosis para estas combinaciones. Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat no deben usarse con otros medicamentos o regímenes terapéuticos que contengan Ritonavir o Cobicistat.

Sedantes/hipnóticos

Bupiriona, Clorazepato, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Midazolam, Triazolam, Zolpidem

La co-administración de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con uno de estos sedantes/hipnóticos puede aumentar las concentraciones del sedante/hipnótico (inhibición de CYP3A). El uso concomitante de Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat Midazolam oral o con Triazolam está contraindicado. La administración concomitante de Midazolam por vía parenteral debe realizarse en condiciones que garanticen un estrecho monitoreo clínico y un tratamiento médico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse una reducción de la dosis de Midazolam por vía parenteral, especialmente si se administran más de una dosis única de Midazolam. Se recomienda el monitoreo clínico cuando se co-administra Darunavir/Ritonavir o Darunavir/Cobicistat con uno de estos sedantes/hipnóticos y se debería considerar una dosis menor de estos últimos.

Parámetros farmacocinéticos para darunavir en presencia de medicamentos coadministrados.

Medicamento coadministrado	Relación Media LS % (IC del 90 %) de los parámetros farmacocinéticos de Darunavir con/sin medicamento coadministrado Sin efecto = 1,00		
	C _{max}	AUC	C _{min}

<i>Coadministración con otros inhibidores de la proteasa:</i>			
Atazanavir	1,02 (0,96-1,09)	1,03 (0,94-1,12)	1,01 (0,88-1,16)
Indinavir	1,11 (0,98-1,26)	1,24 (1,09-1,42)	1,44 (1,13-1,82)
Lopinavir/Ritonavir	0,61 (0,51-0,74)	0,47 (0,40-0,55)	0,35 (0,29-0,42)
Cápsulas de gelatina dura de Saquinavir	0,83 (0,75-0,92)	0,74 (0,63-0,86)	0,58 (0,47-0,72)
<i>Coadministración con otros antirretrovirales:</i>			
Efavirenz	0,85 (0,72-1,00)	0,87 (0,75-1,01)	0,69 (0,54-0,87)
Etravirina	1,03 (0,98-1,09)	1,06 (1,00-1,13)	1,02 (0,89-1,17)
Nevirapina	1,40* (1,14-1,73)	1,24* (0,97-1,57)	1,02* (0,79-1,32)
Tenofovir disoproxil fumarato	1,16 (0,94-1,42)	1,21 (0,95-1,54)	1,24 (0,90-1,69)
<i>Coadministración con otros medicamentos:</i>			
Carbamazepina	1,04 (0,93-1,16)	0,99 (0,90-1,08)	0,85 (0,73-1,00)
Claritromicina	0,83 (0,72-0,96)	0,87 (0,75-1,01)	1,01 (0,81-1,26)
Ketoconazol	1,21 (1,04-1,40)	1,42 (1,23-1,65)	1,73 (1,39-2,14)
Omeprazol	1,02 (0,95-1,09)	1,04 (0,96-1,13)	1,08 (0,93-1,25)
Paroxetina	0,97 (0,92-1,02)	1,02 (0,95-1,10)	1,07 (0,96-1,19)
Ranitidina	0,96 (0,89-1,05)	0,95 (0,90-1,01)	0,94 (0,90-0,99)
Rifabutina	1,42 (1,21-1,67)	1,57 (1,28-1,93)	1,75 (1,28-2,37)
Sertalina	1,01 (0,89-1,14)	0,98 (0,84-1,14)	0,94 (0,76-1,16)

* Relación basada sobre una comparación entre estudios.

Parámetros farmacocinéticos para medicamentos coadministrados ante la presencia de Darunavir/Ritonavir

Medicamento co-administrado	Proporción Media LS % (CI del 90%) del medicamento co-administrado Parámetros farmacocinéticos con/sin Darunavir Sin efecto = 1,00		
	C _{max}	AUC	C _{min}
<i>Co-administración con otros inhibidores de la proteasa:</i>			
Atazanavir	0,89 (0,78-1,01)	1,08 (0,94-1,24)	1,52 (0,99-2,34)
Indinavir	1,08 (0,95-1,22)	1,23 (1,06-1,42)	2,25 (1,63-3,10)
Lopinavir/Ritonavir	1,22 (1,12-1,32)	1,37 (1,27-1,49)	1,72 (1,46-2,03)
Cápsulas de gelatina dura de Saquinavir	0,94 (0,78-1,13)	0,94 (0,76-1,17)	0,82 (0,52-1,30)

<i>Co-administración con otros antirretrovirales:</i>			
Efavirenz	1,15 (0,97-1,35)	1,21 (1,08-1,36)	1,17 (1,01-1,36)
Etravirina	0,68 (0,57-0,82)	0,63 (0,54-0,73)	0,51 (0,44-0,61)
Nevirapina	1,18 (1,02-1,37)	1,27 (1,12-1,44)	1,47 (1,20-1,82)
Tenofovir disoproxil fumarato	1,24 (1,08-1,42)	1,22 (1,10-1,35)	1,37 (1,19-1,57)
<i>Co-administración con otros medicamentos:</i>			
Atorvastatina	0,56 (0,48-0,67)	0,85 (0,76-0,97)	1,81 (1,37-2,40)
Carbamazepina	1,43 (1,34-1,53)	1,45 (1,35-1,57)	1,54 (1,41-1,68)
Carbamazepina epóxido	0,46 (0,43-0,49)	0,46 (0,44-0,49)	0,48 (0,45-0,51)
Claritromicina	1,26 (1,03-1,54)	1,57 (1,35-1,84)	2,74 (2,30-3,26)
Ketoconazol	2,11 (1,81-2,44)	3,12 (2,65-3,68)	9,68 (6,44-14,55)
Paroxetina	0,64 (0,59-0,71)	0,61 (0,56-0,66)	0,63 (0,59-0,73)
Pravastatina	1,63 (0,95-2,82)	1,81 (1,23-2,66)	--
Rifabutina	0,72 (0,55-0,93)	0,93 (0,80-1,09)	1,64 (1,48-1,81)
25-O-Desacetilrifabutina	4,77 (4,04-5,63)	9,81 (8,09-11,9)	27,1 (22,2-33,2)
Sertalina	0,56 (0,49-0,63)	0,51 (0,46-0,58)	0,51 (0,45-0,57)
Sildenafil	0,62 (0,55-0,70)	0,97 (0,86-1,09)	--

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre Darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han proporcionado evidencia de un efecto sobre la función reproductiva y la fertilidad, pero sí evidencia de un desarrollo más lento mediado por la madre (ver "Datos preclínicos").

Existen datos muy limitados de un estudio farmacocinético en el cual se evaluó la administración de Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día u 800/100 mg una vez al día) en combinación con un tratamiento básico en 34 mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre y el posparto. Los datos farmacocinéticos demuestran que la exposición a Darunavir y Ritonavir como parte de un tratamiento antirretroviral fue inferior durante el embarazo en comparación con el posparto (6 a 12 semanas). Debido al escaso número de casos, no se pueden establecer conclusiones con respecto a la eficacia.

En vista de la menor exposición al Darunavir durante el embarazo (ver Propiedades farmacocinéticas), se debe tener precaución en pacientes embarazadas que requieren medicamentos concomitantes o tienen comorbilidades que podrían reducir aún más la exposición al Darunavir.

Darunavir/Ritonavir no debe usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. En un estudio clínico en 7 mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre y el posparto (6-12 semanas), se evaluó Darunavir/Cobicistat (800/150 mg una vez al día) en combinación con la terapia básica. Los datos farmacocinéticos demuestran que la exposición a Darunavir y Cobicistat como parte de un tratamiento antirretroviral fue inferior durante el embarazo en comparación con el posparto (ver Propiedades farmacocinéticas).

Debido al escaso número de casos, no se pueden establecer conclusiones con respecto a la eficacia. En vista de la menor exposición al Darunavir durante el embarazo (ver Propiedades farmacocinéticas) no se debe iniciar ninguna terapia con Darunavir/Cobicistat durante el embarazo, y las mujeres que quedan embarazadas durante la terapia con Darunavir/Cobicistat deben cambiar a un régimen diferente (ver Posología - Dosificación / Forma de Administración).

Lactancia

Se desconoce si Darunavir pasa a la leche materna. Los estudios realizados en ratas han demostrado que darunavir se excreta en la leche. Debido a la posible transmisión del VIH como por la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, debería indicarse a las madres que no amamenten a sus hijos si están siendo tratadas con Civaspan.

Fertilidad

No se apreciaron efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad debidos al tratamiento con Darunavir en ratas (ver Datos preclínicos).

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios acerca de los efectos de Civaspan en combinación con Ritonavir sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. De todas formas, durante el tratamiento con regímenes que contienen Darunavir, en algunos pacientes se han reportado vértigo y otras reacciones adversas que imposibilitan estas actividades. Esto debería tenerse en cuenta a la hora de considerar la capacidad de un paciente para conducir o utilizar máquinas (ver Reacciones adversas).

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad global de Darunavir está basado en todos los estudios clínicos disponibles y en los datos posteriores a la comercialización, y es consistente con los datos que se presentan a continuación.

Debido a la necesidad de la coadministración Darunavir con Cobicistat o Ritonavir, por favor remítase a la información de prescripción de Cobicistat o Ritonavir para observar las reacciones adversas asociadas con Cobicistat o Ritonavir.

Reacciones adversas a Darunavir/Ritonavir identificadas en estudios clínicos en adultos

Reacciones adversas a Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día identificadas en pacientes adultos naïve al tratamiento antirretroviral

La valoración de la seguridad se basa en todos los datos de seguridad de hasta 192 semanas de tratamiento procedentes del estudio ARTEMIS de fase III donde se compara Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día con Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg por día en pacientes adultos infectados con VIH-1 naïve al tratamiento antirretroviral. La exposición total en pacientes/años en el grupo de Darunavir/Ritonavir y en el grupo de Lopinavir/Ritonavir fue de 1072,0 y 1021,4 respectivamente.

La mayoría de las reacciones adversas notificadas durante el tratamiento con Darunavir/Ritonavir fueron de carácter leve.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) de intensidad moderada a grave (grado 2-4) fueron diarrea, cefalea y dolor abdominal.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) de intensidad grave (grado 3 o 4) estuvieron relacionadas con anomalías de laboratorio (pruebas hepáticas anormales, niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, lipasa y amilasa pancreáticas y niveles elevados de glucosa). Todas las demás reacciones adversas de grado 3 o 4 se comunicaron en menos del 1% de los pacientes.

El 2,3% de los pacientes en el grupo Darunavir/Ritonavir discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas.

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas a Darunavir/Ritonavir 1x 800/100 mg una vez al día de gravedad moderada (> grado 2) en el estudio ARTEMIS en pacientes infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo (192 semanas)*:

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC ¹	Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg una vez al día + TDF/FTC ¹	
	N= 343	N= 346	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad (al fármaco) ²	0,6%	1,4%	
Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune	0,3%	0,3%	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			
Anorexia	1,5%	0,9%	
Diabetes mellitus	0,6%	0,9%	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			
Sueños anormales	0,3%	0,3%	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Cefalea	6,7%	5,5%	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Dolor abdominal	5,8%	6,1%	
Pancreatitis aguda	0,6%	0,6%	
Diarrea	8,7%	15,9%	
dispepsia	0,3%	0,3%	
Flatulencia	0,9%	0,9%	
Náuseas	4,1%	3,8%	
Vómitos	2,0%	3,5%	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Hepatitis aguda	0,3%	0,9%	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Angioedema ²	0,6%	0%	
Lipodistrofia (lipohipertrofia, lipodistrofia y lipoatrofia)	0,9%	1,7%	
Prurito	1,2%	0,9%	

Erupción	2,9%	4,6%
Síndrome de Stevens Johnson	0,3%	0%
Urticaria ²	1,2%	0,6%
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
mialgia	0,6%	1,4%
Osteonecrosis ²	0,3%	0%
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Astenia	0,9%	0%
Fatiga	0,9%	2,9%

* Excluidas las anomalías de laboratorio reportadas como reacciones adversas

¹ Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina

² Reacciones adversas identificadas tras la comercialización

Estudios

Las anomalías de laboratorio de grado 2-4 que ocurrieron después de 192 semanas en el estudio ARTEMIS en pacientes infectados con VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo se enumeran en la siguiente tabla*:

Valor de laboratorio	Límite	Darunavir/Ritonavir 800/100 mg una vez al día + TDF/FTC ¹	Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg una vez al día + TDF/FTC ¹
		N= 343	N= 346
<i>ALT</i>			
Grado 2	>2,5 a ≤5,0 × LSN	8,8%	9,4%
Grado 3	>2,5 a ≤10,0 × LSN	2,9%	3,5%
Grado 4	>10,0 × LSN	0,9%	2,9%
<i>AST</i>			
Grado 2	>2,5 a ≤5,0 × LSN	7,3%	9,9%
Grado 3	>2,5 a ≤10,0 × LSN	4,4%	2,3%
Grado 4	>10,0 × LSN	1,2%	2,6%
<i>ALP</i>			
Grado 2	>2,5 a ≤5,0 × LSN	1,5%	1,5%
Grado 3	>2,5 a ≤10,0 × LSN	0%	0,6%
Grado 4	>10,0 × LSN	0%	0%
<i>Triglicéridos</i>			

Grado 2	500-750 mg/dl	2,6%	9,9%
Grado 3	751-1200 mg/dl	1,8%	5,0%
Grado 4	>1200 mg/dl	1,5%	1,2%
Colesterol total*			
Grado 2	240-300 mg/dl	22,9%	27,1%
Grado 3	>300 mg/dl	1,5%	5,5%
Colesterol LDL*			
Grado 2	160-190 mg/dl	14,1%	12,3%
Grado 3	≥191 mg/dl	8,8%	6,1%
Niveles elevados de glucosa			
Grado 2	126-250 mg/dl	10,8%	9,6%
Grado 3	251-500 mg/dl	1,2%	0,3%
Grado 4	>500 mg/dl	0%	0%
Lipasa pancreática			
Grado 2	>1,5 a ≤3,0 × LSN	2,6%	1,7%
Grado 3	>3,0 a ≤5,0 × LSN	0,6%	1,2%
Grado 4	>5,0 × LSN	0%	0,9%
Amilasa pancreática			
Grado 2	>1,5 a ≤2,0 × LSN	4,7%	2,3%
Grado 3	>2,0 a ≤5,0 × LSN	4,7%	4,1%
Grado 4	>5,0 × LSN	0%	0,9%

LSN = Límite superior normal.

* Los datos de grado 4 no se aplican a la escala de graduación de la División de SIDA.

¹ Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina

Reacciones adversas a Darunavir/Ritonavir (600/100 mg dos veces al día) identificadas en pacientes adultos que ya habían recibido tratamiento antirretroviral

La valoración de la seguridad se basa en todos los datos de seguridad procedentes del estudio de fase III TITAN que compara Darunavir/Ritonavir 600/100 mg dos veces al día con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg dos veces al día en pacientes adultos infectados con VIH-1 que ya habían recibido tratamiento antirretroviral. La exposición total en pacientes/años en el grupo de Darunavir/Ritonavir y en el grupo de Lopinavir/Ritonavir fue de 462,5 y 436,1 respectivamente.

La mayoría de las reacciones adversas notificadas durante el tratamiento con Darunavir/Ritonavir fueron de carácter leve.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5%) de intensidad de moderada a grave (grado 2-4) fueron diarrea, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, náuseas, dolor abdominal, vómito, lipodistrofia, aumentos de las enzimas hepáticas y erupción.

Las reacciones adversas graves (grado 3 o 4) más frecuentes ($\geq 1\%$) fueron lipodistrofia o relacionadas a anomalías de laboratorio. Todas las demás reacciones adversas de grado 3 o 4 se comunicaron en menos del 1% de los pacientes.

El 4,7% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a las reacciones adversas.

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas a Darunavir/Ritonavir 600/100 mg dos veces al día de al menos una intensidad moderada (grado 2-4) en pacientes adultos infectados con VIH-1 que ya habían recibido tratamiento antirretroviral, reportadas en el estudio TITAN (96 semanas)*:

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Darunavir/Ritonavir 600/100 mg dos veces al día. + TBO ¹	Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg dos veces al día + TBO ¹
	N= 298	N= 297
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune	0,3%	0%
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		
Anorexia	1,7%	2,0%
Diabetes mellitus	1,7%	0,3%
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Sueños anormales	0,7%	0%
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Cefalea	2,7%	3,0%
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Distensión abdominal	2,0%	0,3%
Dolor abdominal	5,7%	2,7%
Pancreatitis aguda	0,3%	0,3%
Diarrea	14,4%	19,9%
Dispepsia	2,0%	1,0%
Flatulencia	0,3%	1,0%
Náuseas	7,0%	6,4%
Vómitos	5,4%	2,7%
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Lipodistrofia (lipohipertrofia, lipodistrofia y lipoatrofia)	5,4%	4,4%
Prurito	1,0%	1,0%
Erupción	5,0%	2,0%

Urticaria ²	0,3%	0%
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Mialgia	1,0%	0,7%
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
Ginecomastia	0,3%	0,3%
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Astenia	3,4%	1,0%
Fatiga	2,0%	1,3%

* Excluidas las anomalías de laboratorio reportadas como reacciones adversas

¹ Tratamiento de base optimizado.

² Reacciones adversas identificadas tras la comercialización

Estudios

Las anomalías de laboratorio de grado 2-4 que ocurrieron después de 96 semanas en el estudio TITAN en pacientes adultos infectados con VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo se enumeran en la siguiente tabla*:

Valor de laboratorio	Límite	Darunavir/Ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO ¹ N= 298	Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg dos veces al día + TBO ¹ N= 297
ALT			
Grado 2	>2,5 a ≤5,0 × LSN	6,9%	4,8%
Grado 3	>2,5 a ≤10,0 × LSN	2,4%	2,4%
Grado 4	>10,0 × LSN	1,00%	1,7%
AST			
Grado 2	>2,5 a ≤5,0 × LSN	5,5%	6,2%
Grado 3	>2,5 a ≤10,0 × LSN	2,4%	1,7%
Grado 4	>10,0 × LSN	0,7%	1,7%
ALP			
Grado 2	>2,5 a ≤5,0 × LSN	0,3%	0%
Grado 3	>2,5 a ≤10,0 × LSN	0,3%	0,3%
Grado 4	>10,0 × LSN	0%	0%
Triglicéridos			
Grado 2	500–750 mg/dl	10,4%	11,4%

Grado 3	751-1200 mg/dl	6,9%	9,7%
Grado 4	>1200 mg/dl	3,1%	6,2%
<i>Colesterol total*</i>			
Grado 2	240-300 mg/dl	24,9%	23,2%
Grado 3	>300 mg/dl	9,7%	13,5%
<i>Colesterol LDL*</i>			
Grado 2	160-190 mg/dl	14,4%	13,5%
Grado 3	≥191 mg/dl	7,7%	9,3%
<i>Niveles elevados de glucosa</i>			
Grado 2	126-250 mg/dl	10,0%	11,4%
Grado 3	251-500 mg/dl	1,4%	0,3%
Grado 4	>500 mg/dl	0,3%	0%
<i>Lipasa pancreática</i>			
Grado 2	>1,5 a ≤3,0 × LSN	2,8%	3,5%
Grado 3	>3,0 a ≤5,0 × LSN	2,1%	0,3%
Grado 4	>5,0 × LSN	0,3%	0%
<i>Amilasa pancreática</i>			
Grado 2	>1,5 a ≤2,0 × LSN	6,2%	7,3%
Grado 3	>2,0 a ≤5,0 × LSN	6,6%	2,8%
Grado 4	>5,0 × LSN	0%	0%

LSN = Límite superior normal.

* Los datos de grado 4 no se aplican a la escala de graduación de la División de SIDA.

¹ Tratamiento de base optimizado.

Efectos adversos sin relación causal confirmada a partir de estudios clínicos

Las siguientes reacciones adversas a medicamentos han sido reportadas en estudios clínicos: neuropatía periférica, osteopenia, osteoporosis, alopecia y confusión. No se confirmó una relación causal.

Reacciones adversas de Darunavir/Ritonavir en pacientes pediátricos

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios de Fase II: DELPHI, un análisis de 24 semanas en el que 80 pacientes pediátricos de entre 6 y 18 años de edad y con un peso corporal de al menos 20 kg infectados por el VIH-1 que habían recibido tratamiento antirretroviral previo recibieron comprimidos recubiertos de Darunavir en combinación con Ritonavir en dosis bajas y otros agentes antirretrovirales; y ARIEL, un análisis de 48 semanas en el que los 21 pacientes pediátricos de entre 3 y <6 años de edad y con un peso corporal de ≥10 kg a <20 kg infectados por el VIH-1 que habían recibido tratamiento antirretroviral previo

recibieron una suspensión oral de Darunavir en combinación con dosis bajas de Ritonavir y otros agentes antirretrovirales (ver Propiedades/efectos).

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron comparables a lo observado en adultos.

Fase post-comercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	DRESS	Muy rara
	Necrólisis epidérmica tóxica	Muy rara
	Pustulosis exantemática aguda generalizada	Muy rara

Efectos del tratamiento antirretroviral combinado

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado a la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH: pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, incremento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

El tratamiento antirretroviral combinado también se ha asociado con anomalías metabólicas tales como la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactatemia.

En pacientes infectados con el VIH y con inmunodeficiencia severa al comenzar el tratamiento antirretroviral combinado, podría producirse una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune). También se han comunicado trastornos autoinmunes como enfermedad de Graves en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (ver Advertencias y precauciones).

Se ha comunicado un incremento de la creatina-fosfoquinasa (CPK), mialgia, miositis y, raramente, rhabdomiólisis, con el uso de inhibidores de la proteasa del VIH, en particular en combinación con los ITIAN.

Poblaciones especiales

Pacientes co-infectados con los virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

En los pacientes co-infectados con los virus de la hepatitis B o C que recibían tratamiento con Darunavir/Ritonavir, la incidencia de reacciones adversas y de anomalías químicas clínicas no fue mayor que en pacientes sin co-infección que recibían Darunavir/Ritonavir, a excepción de un aumento de las enzimas hepáticas (ver "Advertencias y precauciones"). La exposición farmacocinética en pacientes co-infectados era comparable a la de los pacientes sin co-infección.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia en seres humanos respecto a la sobredosis aguda de Darunavir/Cobicistat o Darunavir/Ritonavir es escasa. Se han administrado dosis únicas de hasta 3200 mg de solución oral de Darunavir y hasta 1600 mg de la formulación en comprimidos de Darunavir en combinación con Ritonavir a voluntarios sanos, sin efectos sintomáticos adversos.

No existe ningún antídoto específico para el tratamiento de la sobredosificación con Darunavir. El tratamiento de la sobredosis de Darunavir consiste en medidas de apoyo generales, incluido el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Puesto que darunavir posee alta unión proteica, es poco probable que la diálisis resulte útil en la eliminación significativa del principio activo.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Civaspan® 400 mg: envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

Civaspan® 600 mg: envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad.

Una vez abierto el frasco el producto es estable durante 6 meses.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° _____

Elaborado en:

Remedica Ltd.

Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Chipre

Importado por:

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Última revisión: marzo de 2020. Aprobado por Disposición N° XXXX/XX



MAURICIO Paola Noemi
CUIL 27249944160



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Civaspan®
Darunavir 400 mg
Comprimidos recubiertos

Industria chipriota
Venta bajo receta archivada

Contenido: 60 comprimidos recubiertos

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de Civaspan contiene:

Darunavir..... 400 mg
Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad. Una vez abierto el frasco el producto es estable durante 6 meses.

Lote:
Vto.:


anmat
MAURICIO Paola Noemí
CUIL 27249944160


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

 **NOVARTIS**

SANDOZ A Novartis
Division

Civaspan®
Darunavir 600 mg
Comprimidos recubiertos

Industria chipriota
Venta bajo receta archivada

Contenido: 60 comprimidos recubiertos

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de Civaspan contiene:

Darunavir.....

Excipientes: c.s.

600 mg

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad. Una vez abierto el frasco el producto es estable durante 6 meses.

Lote:

Vto.:


anmat

MAURICIO Paola Noemí
CUIL 27249944160


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047081932

Civaspan®
Darunavir 400 mg
Comprimidos recubiertos

Industria chipriota

Venta bajo receta archivada

Contenido: 1 frasco conteniendo 60 comprimidos recubiertos

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de Civaspan contiene:

Darunavir.....400 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, colorante amarillo ocaso, agua purificada c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad. Una vez abierto el frasco el producto es estable durante 6 meses.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Elaborado en:
Remedica Ltd., Aharnon Street, Limassol Industrial State.
Limassol, 3056, Chipre

Importado por:
Novartis Argentina S.A., Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Lote:
Vto.:



anmat
MAURICIO Paola Noemí
CUIL 27249944160



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Civaspan®
Darunavir 600 mg
Comprimidos recubiertos

Industria chipriota

Venta bajo receta archivada

Contenido: 1 frasco conteniendo 60 comprimidos recubiertos

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de Civaspan contiene:

Darunavir.....600 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, colorante amarillo ocaso, agua purificada c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad. Una vez abierto el frasco el producto es estable durante 6 meses.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Elaborado en:

Remedica Ltd., Aharnon Street, Limassol Industrial State.
Limassol, 3056, Chipre

Importado por:

Novartis Argentina S.A., Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Lote:

Vto.:


anmat

MAURICIO Paola Noemí
CUIL 27249944160


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 04 DE JUNIO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 3582

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59203

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7209

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CIVASPAN

Nombre Genérico (IFA/s): DARUNAVIR

Concentración: 400 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

DARUNAVIR 400 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 109,6 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 39,2 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 5,6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,6 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 6,4 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,742 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 3350 3,232 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,368 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,258 mg CUBIERTA 1
AGUA PURIFICADA CSP

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES.

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL. PROTEGER DE LA HUMEDAD. UNA VEZ ABIERTO EL FRASCO EL PRODUCTO ES ESTABLE DURANTE 6 MESES.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 369
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AE10

Acción terapéutica: Antirretroviral de uso sistémico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Adultos Civaspan siempre se administra en combinación con un potenciador farmacocinético (Ritonavir en dosis bajas (Darunavir/Ritonavir) o Cobicistat (Darunavir/Cobicistat)) y otros medicamentos antirretrovirales para tratar la infección por VIH en pacientes adultos. Pacientes pediátricos Civaspan está indicado en combinación con dosis bajas de Ritonavir (Darunavir/Ritonavir) y otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes pediátricos pre tratados de 3 años en adelante. Antes de iniciar el tratamiento con Civaspan/Ritonavir, es importante tener en cuenta lo siguiente: Civaspan solo debe ser recetado o utilizado por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes infectados por VIH. El uso de Civaspan/Ritonavir se controlará, en la medida de lo posible, mediante investigaciones genotípicas o fenotípicas adecuadas y/o mediante el historial de los distintos tratamientos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
REMEDICA LTD.	AHARNON STREET, LIMASSOL INDUSTRIAL ESTATE	LIMASSOL	CHIPRE (REPUBLICA DE CHIPRE)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
REMEDICA LTD.	AHARNON STREET, LIMASSOL INDUSTRIAL ESTATE	LIMASSOL	CHIPRE (REPUBLICA DE CHIPRE)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
REMEDICA LTD.	AHARNON STREET, LIMASSOL INDUSTRIAL ESTATE	LIMASSOL	CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS ARGENTINA SA	1355/17	DOMINGO DE ACASSUSO 3780 PISO 2	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

País de origen: CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

País de procedencia del producto: CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE) - ALEM (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA) - ESLOVENIA (REPÚBLICA DE ESLOVENIA)

Nombre comercial: CIVASPAN

Nombre Genérico (IFA/s): DARUNAVIR

Concentración: 600 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

DARUNAVIR 600 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 860
(C1064AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

CELULOSA MICROCRISTALINA 164,4 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 58,8 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 8,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 8,4 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 9,6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,408 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 3350 4,848 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,552 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 2,592 mg CUBIERTA 1
AGUA PURIFICADA CSP

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C.

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL. PROTEGER DE LA HUMEDAD. UNA VEZ ABIERTO EL FRASCO EL PRODUCTO ES ESTABLE DURANTE 6 MESES.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AE10

Acción terapéutica: Antirretroviral de uso sistémico

Vía/s de administración: ORAL

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAJ), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1004AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Indicaciones: Adultos Civaspan siempre se administra en combinación con un potenciador farmacocinético (Ritonavir en dosis bajas (Darunavir/Ritonavir) o Cobicistat (Darunavir/Cobicistat)) y otros medicamentos antirretrovirales para tratar la infección por VIH en pacientes adultos. Pacientes pediátricos Civaspan está indicado en combinación con dosis bajas de Ritonavir (Darunavir/Ritonavir) y otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes pediátricos pre tratados de 3 años en adelante. Antes de iniciar el tratamiento con Civaspan/Ritonavir, es importante tener en cuenta lo siguiente: Civaspan solo debe ser recetado o utilizado por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes infectados por VIH. El uso de Civaspan/Ritonavir se controlará, en la medida de lo posible, mediante investigaciones genotípicas o fenotípicas adecuadas y/o mediante el historial de los distintos tratamientos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
REMEDICA LTD.	AHARNON STREET, LIMASSOL INDUSTRIAL ESTATE	LIMASSOL	CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
REMEDICA LTD.	AHARNON STREET, LIMASSOL INDUSTRIAL ESTATE	LIMASSOL	CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
REMEDICA LTD.	AHARNON STREET, LIMASSOL INDUSTRIAL ESTATE	LIMASSOL	CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS ARGENTINA SA	1355/17	DOMINGO DE ACASSUSO 3780 PISO 2	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

País de elaboración: CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

País de origen: CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

País de procedencia del producto: CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE) - ALEMA-
(REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA) - ESLOVENIA (REPÚBLICA DE ESLOVENIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000260-19-6



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA