



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-18056758-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2021-18056758-APN-DGA#ANMAT de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO RICHMOND SACIF solicita la aprobación de una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con nuevo nombre comercial y sus correspondientes rótulos y prospectos, para las especialidades medicinales denominadas VIRONTAR N / DARUNAVIR - RITONAVIR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DARUNAVIR 800 mg – RITONAVIR 100 mg, Certificado N° 57.702 y VUCLODIR / LAMIVUDINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 300 mg, Certificado N° 47.107.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 2 (dos) especialidades medicinales ya autorizados para la venta individualmente, con un nombre que refleja la asociación y rótulos y prospectos que incluye a los ya autorizados la posología específica para la indicación que se propone.

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97; y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIO RICHMOND SACIF titular de las especialidades medicinales, el nuevo nombre comercial VIRONSTAR N DUET PACK para la nueva presentación de venta Kit Multiempaque, conteniendo 30 comprimidos recubiertos de DARUNAVIR 800 mg – RITONAVIR 100 mg y 30 comprimidos recubiertos LAMIVUDINA 300 mg.

ARTICULO 2º. - Autorízase para para la nueva presentación de venta Kit Multiempaque, los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2021-85915577-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-85915461-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-85915828-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-85915727-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.702 y 47.107, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

Expediente EX-2021-18056758-APN-DGA#ANMAT

Js

rl

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

VIRONTAR® N DUET PACK

DARUNAVIR 800 mg – RITONAVIR 100 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir	800,00 mg
Ritonavir	100,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	200,00 mg
Crospovidona	82,40 mg
Copovidona	46,70 mg
Celulosa microcristalina PH 200	216,20 mg
Estearato de magnesio	17,30 mg
Dióxido de silicio coloidal	8,60 mg
Crospovidona micronizada	28,80 mg
Hipromelosa 2910/5	16,50 mg
Polietilenglicol 8000	4,50 mg
Dióxido de titanio	3,00 mg
Talco	17,60 mg
Lactosa monohidrato micronizada	8,00 mg
Laca indigotina	0,20 mg
Óxido de hierro amarillo	0,20 mg


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


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apt. 100

IF-2021-18588763-APN-DGA#ANMAT

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300 mg
Talco	66 mg
Povidona	42 mg
Almidón de maíz	36 mg
Croscarmelosa sódica	30,70 mg
Celulosa microcristalina PH 102	145,30 mg
Estearato de magnesio	6 mg
Hidroxipropil metil celulosa	9,90 mg
Polietilenglicol 8000	2,70 mg
Dióxido de titanio	0,57 mg
Lactosa monohidrato micronizada	4,73 mg
Laca amarillo ocaso 35-0446	0,10 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

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


PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg.

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

Los comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg son anaranjados, oblongos, biconvexos, lisos, con grabado "LM" en una de sus caras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myniam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apt. 101

IF-2021-18588763-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-18056758 ROT SEC

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.13 13:43:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.13 13:44:00 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

VIRONTAR® N DUET PACK

DARUNAVIR 800 mg – RITONAVIR 100 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-18056758 ROT PRIM

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.13 13:44:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.13 13:44:13 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VIRONTAR® N DUET PACK

DARUNAVIR 800 mg – RITONAVIR 100 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300 mg
Talco	66 mg
Povidona	42 mg
Almidón de maíz	36 mg
Croscarmelosa sódica	30,70 mg
Celulosa microcristalina PH 102	145,30 mg
Estearato de magnesio	6 mg
Hidroxipropil metil celulosa	9,90 mg
Polietilenglicol 8000	2,70 mg
Dióxido de titanio	0,57 mg
Lactosa monohidrato micronizada	4,73 mg
Laca amarillo ocaso 35-0446	0,10 mg

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

1. ¿Qué es **VIRONTAR® DUET PACK**?

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

Este producto no tiene indicación en niños.

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

Darunavir/ritonavir

Antes de usar el medicamento que contiene darunavir/ritonavir consulte a su médico

Darunavir/ritonavir puede causar problemas hepáticos.

Algunas personas que toman darunavir/ritonavir han desarrollado problemas hepáticos que pueden ser riesgosos para la vida.

Su médico deberá realizarle análisis de sangre antes y durante su tratamiento con darunavir/ ritonavir.

Si Ud. tiene hepatitis B o C crónicas, su médico deberá controlar sus análisis de sangre con mayor frecuencia porque usted tiene un riesgo aumentado de desarrollar problemas hepáticos.

Infórmele a su médico si presenta estos signos o síntomas hepáticos

- Orina oscura (del color del té)
- Piel amarilla en la piel o en el blanco de sus ojos
- Materia fecal pálida (con movimientos intestinales)
- Náusea
- Vómitos
- Dolor o sensibilidad en la parte derecha de su cuerpo debajo de sus costillas
- Pérdida de apetito

Darunavir/ritonavir puede causar reacciones de la piel graves o amenazantes de la vida o rash. A veces estas reacciones y rash de la piel pueden hacerse graves y requieren tratamiento hospitalario.

Informe a su médico rápidamente si Ud. desarrolla rash.

Deje de tomar darunavir/ritonavir e informe a su médico rápidamente si Ud. tiene algún cambio en la piel con los siguientes síntomas

- Fiebre
- Cansancio
- Dolor de músculos o articulaciones
- Lesiones en la piel
- Dolor o úlceras en la boca
- Ojos inflamados o rojos, como “ojo rosado” (conjuntivitis).

El rash ocurre más frecuentemente en personas que toman darunavir/ritonavir en conjunto con raltegravir que con cualquier otra droga en forma separada pero en general es leve.

Consulte especialmente a su médico si Ud. toma:

- Alfuzocina
- Amiodarona
- Cisaprida
- Colchicina, si Ud. tiene problemas renales o hepáticos
- Dronedarona
- Flecainida
- Medicamentos que contienen drogas ergóticas: dihidroergotamina, ergotamina tartrato, methilergonovina
- Lovastatina
- Lurasidona
- Midazolam, cuando se toma por boca
- Pimozida
- Propafenona
- Quinidina
- Ranolazina
- Rifampina

- Sildenafil, cuando se usa para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar
- Simvastatina
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Triazolam
- Voriconazol

Lamivudina

No tome lamivudina si es alérgico a lamivudina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Consulte a su médico si piensa que esto le afecta.

Qué debo informarle a mi médico antes de tomar darunavir/ ritonavir

Cuéntele si tiene:

- Problemas hepáticos, incluyendo hepatitis B o C
- Es alérgico a medicamentos con sulfas
- Tiene azúcar alta en sangre (diabetes)
- Tiene hemofilia
- Tiene cualquier otra enfermedad
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Informe a su médico si queda embarazada mientras toma darunavir/ritonavir
- Está amamantando o planea amamantar. No amamante mientras tome darunavir/ritonavir. No debe amamantar por el riesgo de que el HIV-1 pase a su bebé. Se desconoce si darunavir/ritonavir pasa a la leche materna. Hable con su médico acerca del mejor modo de alimentar a su bebé.

Se debe utilizar Virontar N Duet Pack durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre, justifica los riesgos potenciales para el feto

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, tanto los prescritos como los de venta libre, vitaminas, y suplementos dietarios ya que algunos medicamentos interactúan con darunavir/ ritonavir.

Mantenga una lista de los medicamentos que toma para mostrar a su médico. Consulte con su médico cuáles interactúan con darunavir/ritonavir.

No comience a tomar un nuevo medicamento sin informarle a su médico, quien podrá informarle si es seguro tomarlo junto con otros medicamentos.

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

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

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

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

Lamivudina

Tenga especial cuidado con lamivudina. Algunas personas que toman lamivudina u otra combinación para el tratamiento de infecciones por el VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si alguna vez ha tenido una enfermedad hepática, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar lamivudina sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene un sobrepeso importante (especialmente si es mujer)
- si tiene una enfermedad renal, su dosis puede ser modificada.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. **Esté atento a los síntomas importantes** Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras esté tomando lamivudina.

Uso de lamivudina con otros medicamentos

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

Recuerde informar a su médico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando lamivudina.

Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con lamivudina:

- medicamentos (generalmente líquidos) que contengan sorbitol y otros polialcoholes (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol), si se toman con regularidad
- otros medicamentos que contengan lamivudina (usados para tratar la infección por el VIH o la infección por el virus de la hepatitis B)
- emtricitabina (usado para tratar la infección por el VIH)
- altas dosis de cotrimoxazol (asociación de trimetoprima y sulfametoxazol),
- un antibiótico cladribina (utilizada para tratar la leucemia de células pilosas).

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

Embarazo

Si está embarazada, si queda embarazada, o si está planeando quedar embarazada, hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar lamivudina tanto para usted como para su bebé.

Lamivudina y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo.

Utilizar Virontar N Duet Pack durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre, justifica los riesgos potenciales para el feto.

Si ha estado tomando lamivudina durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de lamivudina también puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o está pensado hacerlo, consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que lamivudina afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas.

Precauciones generales

Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando los medicamentos contenidos en **VIRONTAR® N DUET PACK** (darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg y lamivudina 300 mg) aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo.

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

3. ¿Cómo utilizar VIRONTAR® N DUET PACK?

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

Se debe administrar 1 comprimido recubierto que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg junto con 1 comprimido recubierto que contiene lamivudina 300 mg.

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

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

Darunavir+ritonavir

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

Evite quedarse sin medicación, prevea de conseguirla antes de que se acabe. Es importante que realice todas las tomas, sin saltarse alguna. Si Ud. tomó comprimidos de más llame a su médico o vaya al hospital más cercano inmediatamente.

¿Qué hacer si se olvida una dosis?

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

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

Lamivudina

Antes de tomar lamivudina, siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Trague los comprimidos recubiertos de lamivudina con un poco de agua. Lamivudina puede tomarse con o sin alimentos.

Si no puede tragar los comprimidos enteros, puede partarlos y mezclarlos con una pequeña cantidad de comida o bebida; tome toda la dosis inmediatamente.

Mantenga un contacto regular con su médico

Lamivudina ayuda a controlar su enfermedad. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Cabe la posibilidad de que usted desarrolle otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar lamivudina sin hablar primero con su médico.

Si toma más lamivudina que lo que está indicado

Si accidentalmente toma más lamivudina de lo que está indicado, es poco probable que cause problemas graves. Si toma más del que debiera, comuníquese a su médico, o póngase para más información en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvida tomar lamivudina

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

3. Posibles efectos adversos

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

Darunavir+ritonavir

Diabetes e hiperglucemia

Algunas personas que toman inhibidores de proteasa incluyendo darunavir/ritonavir pueden aumentar el azúcar en sangre, desarrollar diabetes o empeorar su diabetes.

Informe a su médico si advierte un aumento de su sed u orina con mayor frecuencia mientras toma darunavir/ritonavir.

Cambios en la grasa corporal

puede ocurrir en personas que toman medicamentos para el HIV-2. Estos cambios pueden incluir un aumento de la grasa en la parte superior y cuello (joroba de búfalo), pecho y alrededor del centro de su cuerpo (tronco). Puede ocurrir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara Se desconoce la causa exacta y los efectos a largo plazo de esta situación.

Cambios en el sistema inmune (síndrome de reconstitución inmune)

Puede suceder cuando toma medicamentos para el HIV. Su sistema inmune puede volverse más fuerte y empezar a luchar contra infecciones que estaban ocultas en su cuerpo por mucho tiempo. Informe a su médico inmediatamente si empieza a tener nuevos síntomas cuando empieza a tomar este medicamento.

Hemorragia aumentada en hemofílicos

Algunas personas con hemofilia han aumentado su hemorragia con inhibidores de proteasa, incluyendo darunavir/ritonavir. Los efectos adversos más frecuentes son:

- Diarrea
- Náusea
- Rash
- Dolor de cabeza
- Dolor en la zona del estómago (abdominal)
- Vómitos

Informe a su médico si Ud. tiene alguno de estos efectos adversos que lo molesten o que no desaparezcan.

Pueden existir más reacciones adversas de darunavir/ritonavir. Comuníquese con su médico en relación a ellas.

Lamivudina

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

Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de lamivudina o de otros medicamentos que esté tomando, o si es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.

Además de los efectos adversos listados a continuación para lamivudina, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado frente al VIH.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

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

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los

análisis de sangre son:

- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (trombocitopenia)
- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia) o recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia)
- aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar
- dificultad al tragar o respirar
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- rotura del tejido muscular
- alteraciones hepáticas, tales como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso,
- inflamación (hepatitis).

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

- aumento de una enzima llamada amilasa.

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas:

- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre)
- hormigueo o entumecimiento de los brazos, piernas, manos o pies.

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

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

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

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados, como lamivudina, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (infecciones oportunistas). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

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

Si aprecia cualquier síntoma de infección mientras está tomando lamivudina informe a su médico inmediatamente. No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

Puede tener problemas con sus huesos

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

- si han estado tomando un tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo
- si también toman unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

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

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

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

¿Cómo debe conservarse VIRONTAR® N DUET PACK?

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg. Los comprimidos recubiertos de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg son color

verde, visualmente homogéneos, oblongos, biconvexos, ranurados en ambas caras, con la inscripción “VN” en una de sus caras.

Los comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg son anaranjados, oblongos, biconvexos, lisos, con grabado “LM” en una de sus caras.

Ante cualquier inconveniente con el medicamento, el paciente puede comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 57.702 y CERTIFICADO N° 47.107

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

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

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

“Fecha de revisión última.....”



anmat

ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



anmat

ZINI Elvira Beatriz
CUIL 27127244060



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-18056758 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.13 13:44:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.13 13:44:28 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VIRONTAR® N DUET PACK

DARUNAVIR 800 mg – RITONAVIR 100 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300 mg
Talco	66 mg
Povidona	42 mg
Almidón de maíz	36 mg
Croscarmelosa sódica	30,70 mg
Celulosa microcristalina PH 102	145,30 mg
Estearato de magnesio	6 mg
Hidroxipropil metil celulosa	9,90 mg
Polietilenglicol 8000	2,70 mg
Dióxido de titanio	0,57 mg
Lactosa monohidrato micronizada	4,73 mg
Laca amarillo ocaso 35-0446	0,10 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

Darunavir/ritonavir

Mecanismo de acción

Darunavir y ritonavir son inhibidores de la proteasa del VIH-1, inhibiendo selectivamente el clivaje de las poliproteínas codificadas por el gen Gag-Pol del

VIH en células infectadas evitando, de este modo, la formación de partículas infectantes maduras del virus.

Debido al potente efecto inhibitorio sobre la isoenzima CYP3A4, ritonavir, a la concentración de 100 mg, se usa como potenciador farmacocinético del darunavir para aumentar la exposición y prolongar la vida media plasmática del mismo.

Actividad antiviral in vitro

Darunavir exhibe actividad contra las cepas de laboratorio y los aislados clínicos de VIH-1 y cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T agudamente infectadas, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores promedio de CE₅₀ que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM.

Darunavir demuestra actividad antiviral en cultivos celulares contra un amplio panel de aislamientos primarios grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y grupo O del VIH-1, con valores de CE₅₀ que oscilan entre <0,1 y 4,3 nM. El valor CE₅₀ de darunavir aumenta mediante un factor promedio de 5,4 en presencia de suero humano.

Darunavir no demuestra antagonismo en combinación con inhibidores de la proteasa (IP) como amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, o tipranavir, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) como abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) como delavirdina, rilpivirina, efavirenz, etravirina, o nevirapina, y el inhibidor de fusión enfuvirtida.

Resistencia

Darunavir

El virus resistente a darunavir que se derivó de cultivo celular a partir del VIH-1 de tipo salvaje tuvo una susceptibilidad disminuida a darunavir de entre 21 y 88 veces y albergó 2 a 4 de las siguientes sustituciones aminoacídicas S37D, R41E/T, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I, o I85V en la proteasa. La selección en el cultivo celular del VIH-1 resistente a darunavir, a partir de 9 cepas de VIH-1 que albergaban múltiples mutaciones asociadas a la resistencia a IP, resultó en la aparición general de 22 mutaciones en el gen de la proteasa, que codifican para sustituciones aminoacídicas L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S, y Q92R, de los cuales L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V, e I84V fueron los más prevalentes.

Estos virus resistentes a darunavir tuvieron al menos 8 sustituciones de la proteasa y exhibieron disminuciones de entre 50 y 641 veces en la

susceptibilidad de darunavir con valores de CE_{50} finales que oscilaron entre 125nM y 3461nM.

Ritonavir

Aislados de HIV-1 con susceptibilidad reducida a ritonavir han sido seleccionadas en cultivo celular. El análisis genotípico de estos aislados mostró mutaciones en el gen de proteasa de HIV-1 llevando a sustituciones aminoacídicas: I84V, V82F, A71V y M46I los cambios genotípicos y fenotípicos en los aislados de HIV-1 de los pacientes seleccionados tratados con ritonavir fueron monitoreados en ensayos de fase I/II por un periodo de 3 a 32 semanas.

Las sustituciones asociadas con la proteasa viral de HIV-1 en aislados obtenidos de 43 pacientes parecieron ocurrir en las posiciones V82A/F/T/S, I54V/T y I36L, seguido de combinaciones de sustituciones en posiciones aminoacídicas específicas adicionales (M46I/L, K20R, I84V, L33F Y L90M). De 18 pacientes a quienes se les realizó el análisis fenotípico y genotípico sobre aislados de virus libres desde plasma, 12 mostraron reducción de susceptibilidad a ritonavir en cultivos celulares.

Los 18 pacientes mostraron tener una o más sustituciones en el gen de la proteasa viral. La sustitución V82A/F pareció ser necesario pero no suficiente para conferir resistencia fenotípica. La resistencia fenotípica se definió como mayor o igual que el descenso en 5 veces en la sensibilidad viral en cultivos celulares desde el nivel basal.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre inhibidores de la proteasa.

Darunavir

Darunavir presenta cambios menores a 10 veces en la susceptibilidad en el cultivo celular contra el 90% de los 3309 aislamientos clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y/o tipranavir mostrando que los virus resistentes a estos IP permanecen susceptibles a darunavir.

Los virus resistentes a darunavir, no fueron susceptibles a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir en el cultivo celular. Sin embargo, 6 de 9 virus resistentes a darunavir seleccionados en el cultivo celular a partir de los virus resistentes a IP, mostraron una magnitud de cambio en los valores de CE_{50} <3 para tipranavir, indicativo de una resistencia cruzada limitada entre darunavir y tipranavir.

La resistencia cruzada entre darunavir e INTR, INNTR, inhibidores de fusión, antagonistas del coreceptor CCR5, o inhibidores de la integrasa es poco probable debido a que los objetivos virales son distintos.

Ritonavir

Los aislados de HIV-1 obtenidos de 6 pacientes durante la terapia con ritonavir mostraron un descenso en la susceptibilidad a ritonavir en cultivos celulares pero no mostraron una disminución concordante en la susceptibilidad a saquinavir en cultivo celular cuando se compararon con aislados en el nivel basal. Sin embargo, aislados de 2 de los 5 pacientes demostraron una susceptibilidad disminuida a indinavir en cultivo celular (8 veces). Aislados de 5 pacientes fueron también testeados por resistencia cruzada al amprenavir y nelfinavir, aislados de 3 pacientes tuvieron un descenso en la susceptibilidad a nelfinavir (6 a 14 veces) y ninguno a amprenavir.

La resistencia cruzada entre ritonavir e inhibidores de transcriptasa reversa es improbable debido a los diferentes blancos involucrados. Un aislado resistente a zidovudina testado en un cultivo celular retuvo la susceptibilidad completa al ritonavir.

Lamivudina

Mecanismo de acción

Lamivudina es un análogo de nucleósidos que tiene actividad frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus de la Hepatitis B (VHB). Se metaboliza intracelularmente a su fracción activa lamivudina-5'-trifosfato. Su principal mecanismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. El trifosfato presenta actividad inhibitoria selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*, también es activo frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).

Resistencia

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de un aminoácido M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con un tratamiento antirretroviral que incluya lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad muy reducida a lamivudina y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a

zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida. Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy escasos y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTI activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, en el caso de aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina, sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTI activos.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y stavudina mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TI M184V muestra un descenso <4 veces en la sensibilidad a didanosina; se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar dependiendo de factores metodológicos.

Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia linfocitos de sangre periférica, líneas celulares conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

FARMACOCINÉTICA

Darunavir/ritonavir

En adultos

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

Absorción y biodisponibilidad

Darunavir

Darunavir, coadministrado con ritonavir 100 mg dos veces al día, se absorbe tras la administración oral con un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 2,5 - 4 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis simple de 600mg de darunavir solo y tras la coadministración con 100mg de ritonavir dos veces al día es de 37% y

de 82%, respectivamente. Hay datos que sugieren que darunavir/ritonavir es un inhibidor de la glicoproteína-p transportadora (P-gp)

Ritonavir

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

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

Darunavir

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

Ritonavir

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

Distribución

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

Metabolismo

Darunavir

Darunavir experimenta principalmente el metabolismo oxidativo. Darunavir es ampliamente metabolizado por las enzimas CYP, principalmente por CYP3A. Existen al menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir en seres humanos; todos muestran actividad que es al menos 90% menor que la de darunavir contra el VIH-1 tipo salvaje.

Ritonavir

Aproximadamente toda la radiactividad del plasma luego de una dosis oral simple de 600 mg de ^{14}C -ritonavir marcado oral fue atribuido a ritonavir

inalterado. 5 metabolitos de ritonavir han sido identificados en orina humana y heces. El metabolito de oxidación isopropiltiazol (M-2) es el metabolito principal y su actividad antiviral similar a la de la droga de la cual deriva; sin embargo, la concentración de este metabolito en plasma es baja. Los estudios *in vitro* que utilizaron microsoma hepáticos humanos demostraron que el citocromo P450 3A (CYP 3A4) es la isoforma principal involucrada en el metabolismo de ritonavir, aunque también contribuye CYP2D6 a la formación del metabolito isopropiltiazol.

Eliminación

Darunavir

Aproximadamente el 79,5% y 13,9% de una dosis simple de 400 mg de darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir se recupera en heces y orina, respectivamente. Darunavir inalterado constituyó aproximadamente el 41,2% y 7,7% de la dosis administrada en las heces y orina, respectivamente. La vida media de eliminación de El medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg[®] es aproximadamente de 15 horas. Luego de la administración intravenosa, el aclaramiento de darunavir, solo o con 100mg de ritonavir dos veces al día, fue 32,8L/h y 5,9 L/h, respectivamente.

Ritonavir

En un estudio de 5 sujetos que recibieron una dosis de 600 mg de ritonavir radiomarcada en solución oral, 11,3 ± 2,8% de la dosis fue excretada en orina, con 3,5 ± 1,8% de la dosis excretada como droga original inalterada. En ese estudio 86,4 ± 2,9% de la dosis fue excretada en las heces mientras que 33,8 ± 10,8% de la dosis fue excretada como droga original inalterada. Cuando se dio múltiple dosis, la acumulación de ritonavir es menor que la prevista a partir de una dosis única posiblemente debido al tiempo y al aumento relacionado con la dosis en el aclaramiento.

Lamivudina

Absorción

Lamivudina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre 80 % y 85 %. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio (tm_{ax}) hasta las concentraciones séricas máximas (C_{máx}) es de aproximadamente una hora.

La C_{máx} y la C_{mín} medias (CV) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son de 1,2 µg/ml (24 %) y 0,09 µg/ml (27 %), respectivamente. El AUC medio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7 µg.h/ml (18 %). A una dosis terapéutica de 300 mg una vez al día, la C_{máx} y la C_{mín} medias (CV) en el estado de equilibrio y el AUC a las 24 horas son de 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) y 8,9 µg.h/ml (21 %), respectivamente.

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso de la $t_{máx}$ y a una menor $C_{máx}$ (reducida en un 47 %). No obstante, el grado de absorción de lamivudina (basándose en el AUC) no se ve afectado.

No se considera que la administración de comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semisólida o de líquido afecte a la calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión se basa en los datos fisicoquímicos y farmacocinéticos, y siempre y cuando el paciente ingiera inmediatamente el 100% del comprimido triturado.

La coadministración de zidovudina da lugar a un aumento del 13 % de la exposición de zidovudina y a un aumento del 28 % en los niveles plasmáticos máximos. Se considera que esto carece de significación para la seguridad del paciente y, por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

Distribución

Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es 1,3 l/kg. La semivida de eliminación observada es 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (>70 %) a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática, la albúmina (<16 % - 36 % a albúmina sérica en estudios *in vitro*).

Los escasos datos de los que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente 0,12. El verdadero grado de penetración o relación con la eficacia clínica es desconocido.

Biotransformación

La fracción activa, lamivudina trifostato intracelular, presenta una semivida terminal prolongada en la célula (de 16 a 19 horas) comparada con la semivida plasmática de lamivudina (de 5 a 7 horas). Se ha demostrado que 300 mg de Lamivudina administrados una vez al día, en estado estacionario, son farmacocinéticamente equivalentes, a 150 mg de Lamivudina administrados dos veces al día en lo que respecta a la AUC₂₄ y $C_{máx}$ del trifostato intracelular, en 60 voluntarios sanos adultos.

El aclaramiento de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al bajo grado de metabolismo hepático (5-10 %) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

Eliminación

Los estudios realizados con pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. El régimen

posológico recomendado para pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min se indica en la sección de posología.

Una interacción con trimetoprima, un constituyente de cotrimoxazol, causa un aumento del 40 % en la exposición a lamivudina a dosis terapéuticas. Esto no requiere ajustar la dosis, a menos que el paciente tenga además una alteración renal. La administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal deberá evaluarse cuidadosamente.

Poblaciones especiales

Embarazo

Tras la administración oral, la farmacocinética de lamivudina en mujeres que están al final del embarazo es parecida a mujeres que no están embarazadas.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve)

La dosis recomendada es un comprimido recubierto de darunavir darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día administrado con alimento. Se debe administrar junto a 1 comprimido recubierto que contiene lamivudina 300 mg.

Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo

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

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

Pacientes con al menos una sustitución¹ asociada con resistencia a darunavir

Virontar® (darunavir/ritonavir 600/100mg) dos veces al día con comida

* V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay información disponible sobre el uso de la dosis fija combinada de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg cuando se coadministra a pacientes con insuficiencia hepática severa por lo tanto, no se recomienda el uso de la dosis fija combinada de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Lamivudina

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

Pacientes con edad avanzada

No se disponen de datos específicos, pero se recomienda tener cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

Insuficiencia renal

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal, debido al descenso del aclaramiento. Por ello, en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min el médico tomará las medidas indicadas, optando por continuar con Virontar® N Duet Pack o considerando la administración de un tratamiento diferente.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de lamivudina no se ve afectada por la disfunción hepática por lo que no es necesario un ajuste de dosis.

CONTRAINDICACIONES

Además de la hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes de los medicamentos que integran el kit se debe tener en cuenta la siguiente información.

Virontar N® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad (Ej. necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson) conocida al ritonavir o al darunavir o alguno de los excipientes.

La coadministración de ritonavir con diferentes clases de drogas (que incluyen los hipnóticos, antiarrítmicos, o medicamentos con alcaloides ergóticos) está contraindicada y puede resultar en eventos adversos potencialmente serios y/o

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

Asimismo, voriconazol y la Hierba de San Juan son excepciones en las que la coadministración de ritonavir junto con voriconazol resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la coadministración de ritonavir con la *Hierba de San Juan* puede resultar en disminución de las concentraciones plasmáticas de ritonavir.

Está contraindicada la coadministración de Virontar N® (darunavir/ritonavir 800/100 mg) con drogas cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3A y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas estén asociadas con eventos serios o que pongan en riesgo la vida. Estas drogas y otras drogas contraindicadas (que pueden llevar a una reducción de la eficacia de darunavir) se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1 - Drogas que están contraindicadas con darunavir/ritonavir

Clase de droga	Drogas dentro de la clase que están contraindicadas con Darunavir /ritonavir	Comentario clínico
Antagonistas Adrenorreceptores alfa 1	Alfuzosina clorhidrato	Posibles reacciones serias y/o mortales tal como hipotensión
Antianginosos	Ranolazina	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina, dronedarona	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida, como arritmias cardíacas
Antifúngicos	Voriconazol	La coadministración de voriconazol con ritonavir 400 mg cada 12 horas disminuye significativamente las concentraciones de voriconazol plasmático y puede llevar a pérdida de la respuesta antifúngica. Voriconazol está contraindicado con dosis de ritonavir de 400 mg cada 12 horas o mayor.
Antigotosos	Colchicina	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida, para pacientes con insuficiencia renal o hepática
Antipsicóticos	Lurasidona	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida

VIRONTAR® N DUET PACK

	Pimozida	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida, como arritmias cardíacas
Derivados del Ergot	Dihidroergotamina, metilergonovina, ergotamina	Posibilidad de eventos graves y/o mortales tales como toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos, que incluyen el sistema nervioso central.
Agente de movilidad gastrointestinal	Cisaprida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arritmias cardíacas
Sedantes/hipnóticos	Midazolam, Triazolam administración oral	Midazolam y triazolam administrados oralmente son ampliamente metabolizados por CYP3A. La coadministración de triazolam o midazolam administrados oralmente con Virontar N® puede causar grandes aumentos en las concentraciones de benzodiazepinas. Posibilidad de eventos serios y/o mortales tal como sedación prolongada o depresión respiratoria.
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan	Pacientes que toman Virontar N® no deben usar productos que contengan hierba de San Juan porque la coadministración puede resultar en la reducción de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. Esto puede llevar a una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al ritonavir y al darunavir.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Posibilidad de reacciones serias tal como miopatía incluyendo rabdomiolisis
Antimicobacterianos	Rifampina	Rifampicina es un inductor potente del metabolismo de CYP450. Virontar N® no debe ser usado en combinación con rifampina, debido a que puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede causar una pérdida del efecto terapéutico para Virontar N®.

Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil para la hipertensión pulmonar	No se ha establecido una dosis segura y efectiva para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Hay un riesgo incrementado para eventos adversos asociados con sildenafil (que incluyen trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope)
-----------------------	--	--

ADVERTENCIAS

Darunavir/ritonavir

General

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

Hepatotoxicidad

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

Se han reportado aumento de las transaminasas hepáticas que excedieron 5 veces el valor límite superior, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que recibieron ritonavir solo o en combinación con otras drogas antirretrovirales. También puede existir un riesgo aumentado de incrementos de las transaminasas en pacientes con hepatitis B o C subyacente.

Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se administra ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o hepatitis. Los pacientes con disfunción hepática existente, incluyendo hepatitis crónica activa B o C, tienen un mayor riesgo de desarrollar anormalidades en la función hepática incluyendo eventos adversos hepáticos severos.

Se han reportado casos posmarketing de disfunciones hepáticas, que incluyeron algunas muertes. Estas, generalmente han ocurrido en pacientes con HIV-1 avanzado que tomaban múltiples medicaciones concomitantes, con comorbilidades como hepatitis B o C, y/o desarrollo del síndrome de reconstitución inmune y/o sida avanzado. Una relación causal con la terapia de darunavir /ritonavir no ha sido establecida.

Deben realizarse pruebas de laboratorio apropiadas antes de comenzar la terapia con darunavir /ritonavir y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Se debe considerar aumentar el monitoreo de AST/ALT en

pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que tienen las transaminasas elevadas antes de comenzar con el tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con darunavir /ritonavir.

En caso de evidencias de insuficiencia hepática nueva o empeorada (incluyendo elevación clínicamente significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes tratados con el medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg debe considerarse rápidamente la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes en terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. En algunos casos, se observaron muertes. Los pacientes con enfermedad de HIV avanzada pueden tener un riesgo aumentado de triglicéridos elevados y pancreatitis.

La pancreatitis debe ser considerada si aparecen síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o anormalidades de laboratorio (aumento de la lipasa sérica, aumento de los valores de amilasa) que sugieren pancreatitis. Los pacientes que muestran estos signos deben ser evaluados y la terapia con ritonavir debe ser discontinuada si se diagnostica pancreatitis.

Reacciones alérgicas/hipersensibilidad

Cuando se administró ritonavir, se reportaron reacciones alérgicas que incluyeron urticaria, erupciones leves de la piel, broncoespasmo y angioedema. También se reportaron casos de anafilaxia, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Se debe discontinuar el tratamiento si se desarrollan reacciones graves.

Prolongación del intervalo PR

Ritonavir prolonga el intervalo PR en algunos pacientes. Se han reportado casos posmarketing de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.

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

No ha sido evaluado el impacto sobre el intervalo PR de la coadministración de ritonavir con otras drogas que prolongan el intervalo PR (que incluyen bloqueantes de canales de calcio, bloqueantes beta adrenérgicos, digoxina y

atazanavir). En consecuencia, se debe tener cuidado al administrar ritonavir con estas drogas, particularmente las metabolizadas por el CYP3A4.

Trastornos lipídicos

El tratamiento con ritonavir solo o en combinación con saquinavir resultó en un aumento sustancial en la concentración de colesterol total y triglicéridos. Se deben realizar controles de triglicéridos y colesterol previamente al inicio con terapia que incluya ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia.

Los trastornos lipídicos deben ser manejados como apropiados clínicamente, tomando en cuenta cualquier interacción medicamentosa potencial con ritonavir e inhibidores de HMG CoA reductasa.

Reacciones cutáneas severas

Se han reportado reacciones cutáneas severas acompañadas por fiebre y/o elevación de las transaminasas en el 0,4% de los pacientes. El síndrome de Stevens-Johnson se reportó rara vez (menos del 0,1%). También se ha reportado necrolisis epidérmica tóxica, erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis eritematosa aguda generalizada.

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

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

La erupción ocurrió más comúnmente en pacientes tratados previamente con regímenes que contenían darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes que recibían darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir/ritonavir. Sin embargo, la erupción que se consideró relacionada con la droga se produjo en tasas similares para los tres grupos.

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

Alergia a las sulfamidas

Darunavir contiene una fracción de sulfonamida, por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con alergia a las sulfonamidas. En estudios clínicos con darunavir/ritonavir, la incidencia y severidad de la erupción fueron similares en sujetos con y sin antecedentes de alergia a las sulfonamidas.

Riesgo de reacciones adversas serias debido a interacciones medicamentosas

La administración de darunavir/ritonavir, que es un inhibidor del CYP3A4, a pacientes que reciben medicamentos metabolizados por CYP3A4 o viceversa, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP3A4 y reducir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos formados por CYP3A4.

La administración de medicaciones que inhibe o induce el CYP3A4 puede aumentar o disminuir las concentraciones de darunavir/ritonavir respectivamente.

Estas interacciones pueden llevar a :

- Reacciones adversas clínicamente significativas, potencialmente severas, amenazantes de la vida o eventos fatales debido a grandes concentraciones de las medicaciones concomitantes.
- Reacciones adversas clínicamente significativas a partir de grandes concentraciones de darunavir/ritonavir.
- Pérdida del efecto terapéutico de las medicaciones concomitantes a partir de bajas concentraciones de los metabolitos activos.
- Pérdida del efecto terapéutico de darunavir/ritonavir y posible desarrollo de resistencia a partir de bajas concentraciones de darunavir/ritonavir.
- Por lo tanto, se debe considerar el potencial de interacciones medicamentosas durante la terapia con darunavir/ritonavir, se debe revisar las medicaciones concomitantes durante la terapia y monitorear las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.

Diabetes Mellitus/ hiperglucemia

Se han reportado casos nuevos o exacerbación de diabetes mellitus preexistente, e hiperglucemia durante la farmacovigilancia en pacientes infectados con HIV-1 que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa (IP). Algunos pacientes requirieron la iniciación o ajuste de dosis de insulina o agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos.

En algunos casos, ocurrió cetoacidosis diabética. En algunos pacientes que discontinuaron la terapia con IP, la hiperglicemia persistió. Debido a que estos eventos han sido reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no se pueden realizar estimaciones de la frecuencia y no se han establecido relaciones causales entre la terapia con IP y estos eventos.

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

Redistribución de la grasa corporal

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

Síndrome de reconstitución inmune

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

Trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis, y síndrome de Guillain-Barré) también han sido reportados en la instalación de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento.

Hemofilia

Ha habido reportes de aumento de hemorragias, incluyendo algunos hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes, se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, el tratamiento con los inhibidores de proteasa se continuó o se reinició si el tratamiento había sido discontinuado. No ha establecido una relación causal entre la terapia con el inhibidor de proteasa y estos episodios.

Resistencia/Resistencia cruzada

El potencial de resistencia cruzada del VIH entre los inhibidores de la proteasa no ha sido plenamente estudiado en pacientes tratados con darunavir/ritonavir, por lo tanto, se desconoce el efecto que tendrá el tratamiento con el medicamento que contiene darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg sobre la actividad de los IP administrados posteriormente.

Ensayos de laboratorio

Se observó que ritonavir aumentó triglicéridos, colesterol, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, CPK y el ácido úrico. El control de laboratorio debe ser realizado previamente al inicio de la terapia con ritonavir y en intervalos periódicos o si aparecen signos o síntomas clínicos durante la terapia.

Lamivudina

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

No se recomienda el uso de lamivudina como monoterapia.

Alteración renal

En pacientes con alteración renal moderada a grave, la semivida plasmática terminal de lamivudina aumenta, debido a una disminución del aclaramiento, por consiguiente, la dosis deberá ajustarse.

Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de falla virológica y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando lamivudina se combinaba con tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, así como con tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en un régimen de una vez al día.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y, por tanto, deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Pancreatitis

Raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos se debieron al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con lamivudina deberá interrumpirse

inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio indicativos de pancreatitis.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*:

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la stavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia).

Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Peso y parámetros metabólicos

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

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominado PCP). Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la

hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Enfermedad hepática

Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, consultar los prospectos de los productos concomitantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la correspondiente información de producto para estos fármacos.

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

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Darunavir

Darunavir coadministrado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A, CYP2D6 y P-gp. La coadministración de darunavir y ritonavir con otras drogas metabolizadas principalmente por CYP3A y CYP2D6, o transportadas por P-gp, puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichas drogas, lo que puede resultar en un aumento o prolongación del efecto terapéutico y eventos adversos.

Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Existen datos *in vitro* de que el darunavir es sustrato de la P-gp. Es de esperar que las drogas que inducen la actividad de CYP3A aumenten el aclaramiento de darunavir y ritonavir, resultando en una disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir.

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

Estas interacciones pueden conducir a:

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

Los efectos de la coadministración de darunavir sobre los valores de AUC, $C_{m\acute{a}x}$, y $C_{m\acute{i}n}$ están resumidos en la tabla 2 (efecto de las drogas sobre darunavir).

Tabla 2 - Interacciones de drogas: Parámetros farmacocinéticos para la coadministración de drogas en presencia de darunavir/ritonavir

Droga coadministrada	Dosis/Esquema		N	PK	Relación media LS (90% IC) de parámetros farmacocinéticos de drogas coadministradas con/sin darunavir Sin efecto = 1,00		
	Droga coadministrada	Darunavir/ritonavir			$C_{m\acute{a}x}$	AUC	$C_{m\acute{i}n}$
Coadministración con otros inhibidores de la proteasa del VIH							
Atazanavir	300 mg q.d.*	400/100 mg b.i.d.†	13	↔	0,89 (0,78-1,01)	1,08 (0,94-1,24)	1,52 (0,99-2,34)
Indinavir	800 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	9	↑	1,08 (0,95-1,22)	1,23 (1,06-1,42)	2,25 (1,63-3,10)
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 mg b.i.d.‡	1200/100 mg b.i.d.	14	↔	0,98 (0,78-1,22)	1,09 (0,86-1,37)	1,23 (0,90-1,69)
		1200 mg b.i.d.	15	↔	1,11 (0,96-1,30)	1,09 (0,96-1,24)	1,13 (0,90-1,42)
Saquinavir cápsula dura	1000 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	12	↔	0,94 (0,78-1,13)	0,94 (0,76-1,17)	0,82 (0,52-1,30)
Coadministración con otros antirretrovirales VIH							
Didanosina	400 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0,84 (0,59-1,20)	0,91 (0,75-1,10)	-

Dolutegravir	30 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	15	↓	0,89 (0,83-0,97)	0,78 (0,72-0,85)	0,62 ^Ω (0,56-0,69)
Dolutegravir	50 mg q.d.	600/100 mg b.i.d. 200 mg b.i.d. etravirina	9	↓	0,88 (0,78-1,00)	0,75 (0,69-0,81)	0,63 ^Ω (0,52-0,76)
Efavirenz	600 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	↑	1,15 (0,97-1,35)	1,21 (1,08-1,36)	1,17 (1,01-1,36)
Etravirina	100 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	14	↓	0,68 (0,57-0,82)	0,63 (0,54-0,73)	0,51 (0,44-0,61)
Nevirapina	200 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	8	↑	1,18 (1,02-1,37)	1,27 (1,12-1,44)	1,47 (1,20-1,82)
Rilpivirina	150 mg q.d.	800/100 mg q.d.	14	↑	1,79 (1,56-2,06)	2,30 (1,98-2,67)	2,78 (2,39-3,24)
Tenofovir Disoproxil Fumarato	300 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	12	↑	1,24 (1,08-1,42)	1,22 (1,10-1,35)	1,37 (1,19-1,57)
Maraviroc	150 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	12	↑	2,29 (1,46-3,59)	4,05 (2,94-5,59)	8,00 (6,35-10,1)
Maraviroc	150 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d. con 200 mg b.i.d. etravirina	10	↑	1,77 (1,20-2,60)	3,10 (2,57-3,74)	5,27 (4,51-6,15)
Coadministración con inhibidores de la proteasa del VHC NS3-4A							
Simeprevir	50 mg q.d. [€]	800/100 mg q.d.	25 ⁺	↑	1,79 (1,55-2,06)	2,59 (2,15-3,11)	4,58 (3,45-5,92)
Coadministración con otras drogas							
Atorvastatina	10 mg q.d.	300/100 mg b.i.d.	15	↑	0,56 (0,48-0,67)	0,85 (0,76-0,97)	1,81 (1,37-2,40)
Artemeter Dihidroartemisinina	80 mg dosis simple	600/100 mg b.i.d.	15	↓	0,85 (0,68-1,05)	0,91 (0,78-1,06)	-
			15	↑	1,06 (0,82-1,39)	1,12 (0,96-1,30)	-
Artemeter Dihidroartemisinina Lumefantrina	Artemeter/ Lumefantrina 80/480 mg (6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas)	600/100 mg b.i.d.	15	↓	0,82 (0,61-1,11)	0,84 (0,69-1,02)	0,97 (0,90-1,05)
			15	↓	0,82 (0,66-1,01)	0,82 (0,74-0,91)	1,00 (0,82-1,22)
			15	↑	1,65 (1,49-1,83)	2,75 (2,46-3,08)	2,26 (1,92-2,67)
Buprenorfina/naloxona	8/2 mg a 16/4 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	17	↔	0,92 [§] (0,79-1,08)	0,89 [§] (0,78-1,02)	0,98 [§] (0,82-1,16)
Norbuprenorfina			17	↑	1,36 (1,06-1,74)	1,46 (1,15-1,85)	1,71 (1,29-2,27)
Carbamazepina	200 mg b.i.d.	600/100 mg b.i.d.	16	↑	1,43 (1,34-1,53)	1,45 (1,35-1,57)	1,54 (1,41-1,68)
Carbamazepina epóxido			16	↓	0,46 (0,43-0,49)	0,46 (0,44-0,49)	0,48 (0,45-0,51)

VIRONTAR® N DUET PACK

Claritromicina	500 mg b.i.d.	400/100 mg b.i.d.	17	↑	1,26 (1,03-1,54)	1,57 (1,35-1,84)	2,74 (2,30-3,26)
Dextrometorfano	30mg	600/100 mg b.i.d.	12	↑	2,27 (1,59-3,26)	2,70 (1,80-4,05)	-
Dextrorfano				↓	0,87 (0,77-0,98)	0,96 (0,90-1,03)	-
Digoxina	0,4 mg	600/100 mg b.i.d.	8	↑	1,15 (0,89-1,48)	1,36 (0,81-2,27)	-
Etinilestradiol (EE)	1/35 (35 µg EE / 1mg NE)	600/100 mg b.i.d.	11	↓	0,68 (0,61-0,74)	0,56 (0,50-0,63)	0,38 (0,27-0,54)
Noretindrona (NE)			11	↓	0,90 (0,83-0,97)	0,86 (0,75-0,98)	0,70 (0,51-0,97)
Ketoconazol	200 mg b.i.d.	400/100 b.i.d.	15	↑	2,11 (1,81-2,44)	3,12 (2,65-3,68)	9,68 (6,44-14,55)
R- Metadona	55-150 mg q.d.	600/100 mg b.i.d.	16	↓	0,76 (0,71-0,81)	0,84 (0,78-0,91)	0,85 (0,77-0,94)
Omeprazol	40 mg dosis simple	600/100 mg b.i.d.	12	↓	0,66 (0,48-0,90)	0,58 (0,50-0,66)	-
5- hidroxio-omeprazol				↓	0,93 (0,71-1,21)	0,84 (0,77-0,92)	-
Paroxetina	20 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	16	↓	0,64 (0,59-0,71)	0,61 (0,56-0,66)	0,63 (0,55-0,73)
Pitavastatina	4 mg q.d.	800/100 mg q.d.	27	↓	0,96 (0,84-1,09)	0,74 (0,69-0,80)	NA
Pravastatina	40 mg dosis simple	600/100 mg b.i.d.	14	↑	1,63 (0,95-2,82)	1,81 (1,23-2,66)	-
Rifabutina	150 mg q.o.d.† cuando se administra con Virontar N®	600/100 mg b.i.d.	11	↑	0,72 (0,55-0,93)	0,93 (0,80-1,09)	1,64 (1,48-1,81)
25-O-desacetil-rifabutina	300 mg una vez al día cuando se administra sola		11	↑	4,77 (4,04-5,63)	9,81 (8,09-11,9)	27,1 (22,2-33,2)
Sertralina	50 mg q.d.	400/100 mg b.i.d.	13	↓	0,56 (0,49-0,63)	0,51 (0,46-0,58)	0,51 (0,45-0,57)
Sildenafil	25 mg dosis simple	400/100 mg b.i.d.	16	↑	0,62 (0,55-0,70)	0,97 (0,86-1,09)	-
S-warfarina			12	↓	0,92 (0,86-0,97)	0,79 (0,73-0,85)	-
7-OH-S-warfarina	10 mg dosis simple	600/100 mg b.i.d.	12	↑	1,42 (1,24-1,63)	1,23 (0,97-1,57)	-

* q.d.= una vez al día

† b.i.d.= dos veces al día

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

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

¶ q.o.d.= día de por medio

En comparación con Rifabutina 300 mg una vez al día

^ N=11 para el brazo en estudio

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

* Número máximo de sujetos.

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

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

Además de las drogas incluidas en la tabla 2, la interacción entre darunavir/ritonavir y las siguientes drogas no necesitan ajustes de dosis: atazanavir, dolutegravir, efavirenz, etaravina, nevirapina, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxil fumarato, zalcitabina, zidovudina), pitavastatina, raltegravir, ranitidina, rilpivirina, omeprazol.

Ritonavir

Potencial de ritonavir de afectar a otras drogas

Ritonavir es un inhibidor de citocromo P 4503A (CYP3A4) y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de drogas que son metabolizadas principalmente por CYP3A4. Aquellos medicamentos que son extensivamente metabolizados por CYP3A4 y que tienen un importante metabolismo de primer paso son los más susceptibles de tener una mayor biodisponibilidad (3 veces más) cuando son administrados con ritonavir.

Por lo tanto, la coadministración de ritonavir con drogas altamente dependiente de CYP3A4 y cuyas elevadas concentraciones plasmáticas están asociadas con eventos adversos graves y/o amenazantes para la vida está contraindicada. La coadministración con otros sustratos de CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo adicional.

El ritonavir es también, en menor medida, un inhibidor de CYP2D6. La coadministración de drogas que son sustratos de CYP2D6 con ritonavir puede resultar en un aumento (>2 veces) de la biodisponibilidad de las otras drogas, requiriendo posiblemente una reducción proporcional de la dosis. El ritonavir

también parece inducir CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6, así como a otras enzimas, incluyendo la glucuronosil transferasa.

La tabla siguiente provee una lista de interacciones de drogas significativa clínicamente. La alteración en la dosis o régimen puede ser recomendada en base a los estudios de interacciones de drogas o interacción predicha.

Tabla 3 – Interacciones de drogas establecidas y potencialmente significativas

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de darunavir/ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Antirretrovirales		
Inhibidor de proteasa de VIH: atazanavir fosamprenavir	↑ amprenavir ↑ atazanavir ↑ darunavir	Las concentraciones de plasma de atazanavir alcanzadas con atazanavir 300 mg una vez al día y ritonavir 100 mg una vez al día son mayores que las alcanzadas con atazanavir 400 mg una vez al día.
Inhibidor de proteasa de VIH-1: indinavir	↑indinavir	No se ha establecido dosis apropiadas para esta combinación, respecto de la eficacia y seguridad.
Inhibidor de proteasa de VIH-1: saquinavir	↑saquinavir	Saquinavir y ritonavir no deben administrarse juntas con rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad grave (que se presenta como aumento de transaminasas hepáticas) si las 3 drogas se administran juntas.
Inhibidor de proteasa de VIH-1: tipranavir	↑tipranavir	Se reportaron hepatitis clínicas y descompensación hepática que incluyeron algunas muertes. Todos los pacientes deben ser seguidos estrechamente con monitoreo clínico y de laboratorio, especialmente aquellas con hepatitis crónica B o coinfección C, debido a que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad. Los test de función hepática deben ser realizados previamente al inicio de la terapia con tipranavir/ritonavir, y frecuentemente a través de la duración del tratamiento.
Inhibidor de proteasa de VIH-1: lopinavir/ritonavir	↔ lopinavir	No se han establecido dosis apropiadas de la combinación, no se recomienda la coadministración
Inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa: didanosina	↔ didanosina	La didanosina debe administrarse una hora antes o dos horas después de darunavir/ritonavir (que se administran con las comidas)
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: delavirdina	↑ritonavir	No se han establecido dosis apropiadas de esta combinación respecto a la seguridad y eficacia.
Antagonista de CCR5: maraviroc	↑maraviroc	La administración concurrente de maraviroc con ritonavir aumento el nivel plasmático de

		maraviroc, cuando se administra con darunavir/ritonavir, la dosis de maraviroc debe ser de 150 mg dos veces al día
Inhibidor de integrasa: raltegravir	↓raltegravir	Los efectos de ritonavir sobre raltegravir con regímenes de dosis superiores a 100 mg dos veces al día no han sido evaluados, sin embargo las concentraciones de raltegravir pueden disminuir con la coadministración
Otras drogas		
Analgésicos, narcóticos: tramadol propoxifeno fentanilo	↑analgésicos ↑fentanilo	<p>Cuando se administran con ritonavir puede necesitarse una disminución de dosis</p> <p>Se espera que las concentraciones de fentanilo aumenten. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal) cuando fentanilo se administra con ritonavir</p>
Tratamiento de dependencia de opiáceos: metadona	↓metadona	No se requiere ajuste de la dosificación de metadona cuando se inicia la coadministración de darunavir/ritonavir, sin embargo, se recomienda monitoreo clínico ya que la dosis de metadona, durante la etapa de mantenimiento, puede necesitar aumentos en algunos pacientes.
buprenorfina buprenorfina/naloxona	↔ buprenorfina/naloxona ↑ norbuprenorfina (metabolito)	No se requiere ajustar la dosis para buprenorfina o buprenorfina/naloxona con la administración concurrente de darunavir/ritonavir. Se recomienda monitoreo clínico si darunavir/ritonavir y buprenorfina o buprenorfina/naloxona son coadministrados.
Anestésico meperidina	↓meperidina ↑normeperidina (metabolito)	No se recomienda el aumento de la dosis y el uso a largo plazo de meperidina con ritonavir debido a las concentraciones aumentadas del metabolito normeperidina que tiene tanto actividad analgésica como actividad estimulante del SNC (Ej. convulsiones)
Antiarrítmicos: beperidil disopiramida lidocaína (sistémica) quinidina amiodarona flecainida propafenona mexiletina	↑ antiarrítmicos	Se debe tener cuidado y se debe monitorear la concentración terapéutica de estas drogas cuando se coadministran con ritonavir

<p>Drogas oncológicas: dasatinib nilotinib vincristina vinblastina</p> <p>venetoclax</p>	<p>↑ drogas oncológicas</p>	<p>Las concentraciones de estas drogas pueden aumentar cuando se coadministran con darunavir/ritonavir resultando en un potencial para aumento de eventos adversos generalmente asociados con estas drogas.</p> <p>Para vincristina y vinblastina, se debe tener cuidado de retener temporariamente darunavir/ritonavir que contiene el régimen antirretroviral en pacientes que desarrollan efectos adversos hematológicos o gastrointestinales significativos en forma concurrentemente con vincristina o vinblastina. Los médicos deben advertir que si darunavir/ritonavir es suspendido durante un periodo prolongado, se debe considerar alterar el régimen para no incluir un inhibidor de P-gp o CYP3A para controlar la carga viral de HIV-1. Un descenso en la dosis o ajuste del intervalo de dosis de nilotinib y dasatinib puede ser necesario para pacientes que requieren la coadministración con inhibidores CYP3A como darunavir/ritonavir.</p> <p>La coadministración de venetoclax con ritonavir puede aumentar el riesgo de síndrome de lisis tumoral.</p>
<p>Anticoagulante: warfarina</p> <p>rivaroxaban</p> <p>apixaban</p> <p>dabigatran etexilato</p>	<p>↓↑ warfarina</p> <p>↑ rivaroxaban</p> <p>↑ apixaban</p> <p>↑ dabigatran etexilato</p>	<p>Se indica un monitoreo inicial frecuente del RIN durante la coadministración de darunavir/ritonavir con warfarina</p> <p>Evitar el uso concomitante de rivaroxaban y darunavir/ritonavir. La coadministración de ritonavir y rivaroxaban resulta en una concentración aumentada de rivaroxaban que puede llevar a un aumento en el sangrado</p> <p>No está recomendado el uso concomitante de apixaban y darunavir/ritonavir</p> <p>La coadministración de dabigatran etexilato y darunavir/ritonavir no está indicada en ciertos grupos de pacientes con insuficiencia renal, dependiendo de su indicación</p>
<p>Anticonvulsivantes: carbamazepina clonazepam etosuximida</p>	<p>↑ anticonvulsivantes</p>	<p>Usar con cuidado. Puede necesitarse una disminución de la dosis de estas drogas cuando se coadministra con ritonavir y se recomienda monitorear la concentración terapéutica para estos anticonvulsivantes.</p>

Anticonvulsivantes: divalproex lamotrigina fenitoína fenobarbital	↓ anticonvulsivantes	Usar con cuidado. Puede necesitarse un aumento en la dosis de estas drogas cuando se coadministra con ritonavir y se recomienda monitorear sus concentraciones terapéuticas.
Antidepresivos: nefazodona Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina paroxetina sertralina	↑ antidepresivos	Puede requerirse una disminución de la dosis de estas drogas cuando se coadministran con ritonavir Si sertralina o paroxetina son coadministrados con darunavir/ritonavir, se recomienda un cuidadoso ajuste de dosis de los ISRS en base a una evaluación clínica de la respuesta antidepresiva. Además, a los pacientes con dosis establecidas de sertralina o paroxetina que comienzan el tratamiento con darunavir/ritonavir se les debe controlar la respuesta antidepresiva
Antidepresivos: bupropion	↓ bupropion ↓ metabolito activo, hidroxibupropion	Administración concurrente de bupropion con ritonavir puede disminuir los niveles de plasma de tanto bupropion como de su metabolito activo (hidroxibupropion). Los pacientes que reciben ritonavir y bupropion concurrentemente deben ser monitoreados por una adecuada respuesta clínica a bupropion.
Antidepresivos tricíclicos: tricíclicos: amitriptilina desipramina imipramina nortriptilina	↑ antidepresivos tricíclicos	Se recomienda reducción de dosis y monitoreo de las concentraciones de los antidepresivos tricíclicos debido a reacciones como náuseas, mareos, hipotensión y síncope.
Antidepresivo: trazodona	↑ trazodona	El uso concomitante con ritonavir, aumenta la concentración plasmática de trazodona. Luego de la administración de trazodona con ritonavir se observaron eventos adversos de náuseas, mareo, hipotensión y síncope. Si se usa trazodona con un inhibidor de CYP 3 A4 como ritonavir, la combinación debe ser usada con cuidado y debe considerarse una menor dosis de trazodona.
Antiemético: dronabinol	↑ dronabinol	Puede requerirse disminuir la dosis de dronabinol cuando se administra con ritonavir
Antifúngicos: ketoconazol itraconazol voriconazol posaconazol	↑ ketoconazol ↑ itraconazol ↓ voriconazol ↔ posaconazol	Se deberán monitorear los eventos adversos de darunavir/ritonavir con La administración concomitante de ketoconazol, itraconazol y posaconazol. No se recomiendan altas dosis de ketoconazol o itraconazol (mayores a 200 mg por día) La coadministración de voriconazol y ritonavir 400 mg o dosis más altas cada 12 horas está

VIRONTAR® N DUET PACK

		<p>contraindicada. La coadministración de voriconazol y ritonavir 100 mg debe ser evitada, a menos que la evaluación del riesgo/beneficio al paciente justifique el uso de voriconazol</p>
Antigotoso: colchicina	↑ colchicina	<p>Los pacientes que tienen insuficiencia renal o hepática no deben recibir colchicina con ritonavir</p> <p>Tratamiento de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir: 0,6 mg para una dosis, seguida de 0,3 mg una hora después. La dosis debe ser repetida no antes de los 3 días</p> <p>Profilaxis de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir: Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez al día.</p> <p>Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez día por medio.</p> <p>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar en pacientes con ritonavir dosis máxima de 0,6 mg (puede ser administrada 0,3 mg dos veces al día)</p>
Antiinfecciosos: claritromicina	↑ claritromicina	<p>Para pacientes con insuficiencia renal se debe realizar los siguiente ajustes de dosis: Para pacientes con Clcr 30 a 60 ml por minuto la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 50%</p> <p>Para pacientes con Clcr menor que 30 ml por minuto la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 75%.</p> <p>No se requiere ajuste de dosis para pacientes con función renal normal.</p>
Antimaláricos artemeter/lumefantrina	<p>↓ artemeter</p> <p>↓ dihidroartemisinina</p> <p>↑ lumefantrina</p> <p>↔ darunavir</p>	<p>La terapia combinada darunavir/ritonavir con artemeter/lumefantrina puede ser utilizada sin ajustes de dosis. Sin embargo, la combinación deberá ser utilizada con precaución ya que la exposición prolongada a lumefantrina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT</p>

Antimicrobianos: bedaquilina	↑ bedaquilina	Solo deberá utilizarse junto con ritonavir si la relación riesgo/beneficio lo justifica.
rifabutina	↑rifabutina y metabolito de rifabutina 25-O-desacetilrifabutina	Se recomienda reducción de dosis de rifabutina en al menos $\frac{3}{4}$ de la dosis normal de 300 mg por día (Ej 150 mg día de por medio o 3 veces a la semana). Reducción de dosis posteriores pueden ser necesarias
rifampina	↓ritonavir	Puede llevar a pérdida de la respuesta virológica. Se deben considerar administrar otros antimicrobianos como rifabutina
rifapentina	↓ darunavir	No se recomienda la administración de darunavir/ritonavir con rifapentina
Antiparasitario: atovuona	↓atovuona	Se desconoce la importancia clínica, sin embargo se puede requerir aumento en la dosis de atovuona
Antiparasitario: quinina	↑quinina	Puede ser necesario un descenso en la dosis de quinina cuando se administra con ritonavir
Antipsicóticos: perfenazina risperidona tioridazina	↑antipsicóticos	Se requiere disminuir la dosis cuando estas drogas se administran con ritonavir
quetiapina	↑quetiapina	Inicio de terapia con ritonavir en pacientes que toman quetiapina: Considere una terapia alternativa para el tratamiento de VIH para evitar aumentos en los niveles de quetiapina. De ser necesaria la coadministración, deberá reducirse la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y monitorearse las reacciones adversas asociadas a quetiapina. Para pacientes que van a iniciar la terapia con quetiapina y ya toman ritonavir, léase el prospecto de quetiapina.
Beta bloqueantes: carvedilol metoprolol timolol	↑beta bloqueantes	Se debe tener cuidado y se recomienda realizar monitoreo clínico. Puede ser necesario un descenso de la dosis de los betabloqueantes cuando se coadministran con ritonavir
Broncodilatadores: teofilina	↓teofilina	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina; se debe considerar monitoreo clínico
Bloqueantes de canales de calcio: amlodipina diltiazem felodipina nifedipina nicardipina verapamilo	↑bloqueantes de canales de calcio	Se debe tener cuidado y se recomienda realizar monitoreo clínico. Puede ser necesario un descenso de la dosis de los bloqueantes de calcio cuando se coadministran con ritonavir

Digoxina	↑digoxina	Inicialmente se debe prescribir la dosis mínima de digoxina. Administración concomitante de darunavir/ritonavir con digoxina puede requerir aumento de dosis. Se debe monitorear los niveles séricos de digoxina
Antagonistas del receptor de endotelina bosentan	↑bosentan	Coadministración de bosentan en pacientes con darunavir/ritonavir: En pacientes que han recibido darunavir/ritonavir por al menos 10 días, empezar con bosentan a una dosis de 62,5 mg una vez al día o cada día y medio basado en la tolerabilidad individual Coadministración de darunavir/ritonavir en pacientes con bosentan: Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas previas al inicio con ritonavir Luego de al menos 10 días luego del inicio de darunavir/ritonavir, reiniciar bosentan a una dosis de 62, 5 mg una vez al día o cada día y medio en base a la tolerabilidad individual
Antiviral específico de VHC: simeprevir telaprevir boceprevir	↑ simeprevir ↓ telaprevir ↓ boceprevir	No es recomendable la coadministración de ritonavir con simeprevir, telaprevir o boceprevir
Inhibidor de la HMG-CoA reductasa: atorvastatina rosuvastatina pravastatina	↑atorvastatina ↑rosuvastatina ↑ pravastatina	La coadministración de darunavir/ritonavir con inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa puede dar efectos adversos como miopatía. Titular las dosis de atorvastatina, rosuvastatina y pravastatina cuidadosamente y usar la dosis más baja necesaria, o considerar otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa tal como fluvastatina en combinación con darunavir/ritonavir
Inmunosupresores: ciclosporina tacrolimus sirolimus (rapamicina) everolimus	↑inmunosupresores	Se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica de los inmunosupresores No se recomienda la coadministración de everolimus y darunavir/ritonavir

<p>Esteroides sistémicos /inhalatorios /intranasales /oftálmicos: betametasona ciclesonide fluticasona budesonide dexametasona prednisona metilprednisona mometasona triamcinolona</p>	<p>↑glucocorticoides ↓darunavir</p>	<p>La dexametasona sistémica induce el CYP3A y puede por lo tanto disminuir las concentraciones plasmáticas. Esto puede resultar en la pérdida de efecto terapéutico de darunavir. Se deberá considerar el uso de corticoides alternativos. La coadministración con corticoesteroides cuya exposición aumenta considerablemente frente a inhibidores del CYP3A4 aumenta el riesgo de desarrollar síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Se deberán considerar corticoesteroides alternativos (Ej.: beclometasona y prednisolona) cuya farmacocinética y farmacodinámica no se vea tan influida por inhibidores fuertes del CYP3A4, en especial para uso a largo plazo.</p>
<p>Agonistas beta adrenoreceptores de acción prolongada: salmeterol</p>	<p>↑salmeterol</p>	<p>No se recomienda la administración concurrente de salmeterol y ritonavir. La combinación puede resultar en un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares asociados con salmeterol como prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal</p>
<p>Anticonceptivos orales o parches anticonceptivos: etinilestradiol noretindrona</p>	<p>↓etinilestradiol ↓noretindrona</p>	<p>Considerar métodos alternativos de anticoncepción no hormonal</p>
<p>Inhibidores de la bomba de protones: Omeprazol</p>	<p>↓omeprazol</p>	<p>La eficacia de omeprazol disminuye al coadministrarse con darunavir/ritonavir. Se deberá incrementar la dosis de omeprazol en pacientes con síntomas no controlados. Evite el uso de dosis mayores a 40mg/día de omeprazol</p>
<p>Inhibidores de la PDE5: avanafil sildenafil tadalafil vardenafil</p>	<p>↑avanafil ↑sildenafil ↑tadalafil ↑vardenafil</p>	<p>No usar ritonavir con avanafil porque no se ha establecido un régimen de dosificación seguro y efectivo. Se debe tener cuidado cuando se usa sildenafil, tadalafil o vardenafil en pacientes que recibieron ritonavir. Se espera que la coadministración de ritonavir con estas drogas aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en un aumento de los eventos adversos relacionados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y erección prolongada. Uso de los inhibidores de PDE5 para hipertensión arterial pulmonar: Sildenafil está contraindicado cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar debido a que no se ha establecido una dosis segura y efectiva cuando se usa con ritonavir.</p>

VIRONTAR® N DUET PACK

		<p>Los siguientes ajustes de dosis se recomienda para usar tadalafil con ritonavir:</p> <p>Coadministración de tadalafil en pacientes con ritonavir: En pacientes que reciben ritonavir durante al menos una semana, iniciar tadalafil a una dosis de 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual.</p> <p>Coadministración de ritonavir en pacientes con tadalafil: Evitar el uso de tadalafil durante el inicio de ritonavir. Suspender tadalafil al menos 24 horas previas al inicio de ritonavir. Luego de al menos una semana posterior al inicio de ritonavir, reiniciar tadalafil a 20 mg una vez al día. Aumenta a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual.</p>
		<p>Uso de los inhibidores de PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil: Se recomienda no exceder las siguientes dosis: Sildenafil: 25 mg cada 48 horas Tadalafil: 10 mg cada 72 horas Vardenafil: 2,5 mg cada 72 horas</p> <p>Usar con monitoreo aumentado por posibles eventos adversos</p> <p>Está contraindicado el uso de avanafil con darunavir/ritonavir.</p>
Hipnóticos /sedantes: buspirona clorazepato diazepam estazolam flurazepam zolpidem	↑ hipnóticos /sedantes	Puede requerirse una disminución de dosis para estas drogas cuando se coadministran con ritonavir
Hipnóticos/sedantes: midazolam parenteral	↑ midazolam	El uso concomitante de midazolam parenteral con ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. Se debe monitorear estrechamente y realizar manejo clínico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongado. Se debe considerar reducción de dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
Estimulantes: metanfetamina	↑ metanfetamina	Usar con cuidado. Puede requerirse un descenso en la dosis de metanfetamina cuando se coadministra con ritonavir.

Lamivudina

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas es baja, debido al limitado metabolismo, la baja unión a proteínas plasmáticas y al casi total aclaramiento renal.

La administración de 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40 % de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interaccionó. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la administración de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y toxoplasmosis.

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados simultáneamente, en especial cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. trimetoprima. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan parcialmente por este mecanismo, no mostrando interaccionar con lamivudina. Los análogos de los nucleósidos (por ej. didanosina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, por lo que es improbable que interaccionen con lamivudina

Se observó un modesto incremento de la $C_{máx}$ (28 %) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; no obstante, la exposición general (AUC) no se modifica significativamente. Zidovudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de lamivudina.

Debido a similitudes, lamivudina no se debe administrar de forma concomitante con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Por otro lado, Lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina.

Lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico.

Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina. Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina.

En el metabolismo de lamivudina no interviene CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con otros medicamentos metabolizados por este sistema (por ej. IPs).

La administración conjunta de una solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) con una sola dosis de 300 mg de lamivudina solución oral dio lugar a reducciones dosis dependientes del 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina (AUC_{∞}) y del 28%, 52% y 55% en la $C_{máx}$ de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de lamivudina con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Se debe considerar un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Darunavir

Se observó un aumento en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares asociados a la dosis tanto en los machos como en las hembras de especies roedoras (ratas y ratones) así como también un aumento de adenomas de células foliculares tiroideas en las ratas macho. Los hallazgos hepatocelulares observados en roedores son considerados de relevancia relativa para los humanos.

Darunavir no resultó mutagénico o genotóxico en una serie de ensayos realizados *in vitro* e *in vivo*, incluido el de mutación bacteriana inversa (Ames), el de aberración cromosómica en linfocitos humanos y el test micronuclear *in vivo* realizado en ratones.

Ritonavir

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

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

Lamivudina

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal. Con las dosis más altas, se observaron efectos menores sobre los indicadores de la función hepática y renal, junto con reducciones ocasionales en el peso del hígado. Los efectos apreciados clínicamente relevantes, fueron una reducción en el recuento de eritrocitos y neutropenia.

Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias, pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma en ratón.

Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas de alrededor de 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos. Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no constituirá un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

En un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizado en monos se comparó zidovudina administrada sola con zidovudina combinada con lamivudina, con exposiciones equivalentes a las humanas. El estudio demostró que los fetos expuestos *in utero* a la combinación mantuvieron un nivel más elevado de incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencias de un mayor acortamiento de los telómeros que aquellos expuestos a la zidovudina sola. No está clara la significación clínica de estos hallazgos.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones mostraron la ausencia de potencial carcinogénico relevante para el hombre.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas, ha mostrado que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

Embarazo

Utilizar Virontar N Duet Pack durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre, justifica los riesgos potenciales para el feto.

Darunavir+ritonavir

Los datos disponibles no mostraron diferencias en los defectos de nacimiento para darunavir (2,7%) comparado con la tasa de defectos de 2,7 % de la población referencia del programa de defectos congénitos de Atlanta, Estados Unidos.

La tasa de aborto no fue reportada. La tasa estimada de abortado en embarazos clínicamente reconocidos es del 15-20%.

El riesgo de defectos mayores de nacimiento y aborto para la población indicada se desconoce.

Los estudios en animales no mostraron evidencia de toxicidad en el desarrollo.

Las concentraciones (basadas en el AUC) en ratas fueron 3 veces más altas, mientras que en ratones y conejos, las exposiciones fueron menores (menos de 1 vez) que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada.

Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg una vez al día debe ser considerada únicamente en ciertas pacientes embarazadas que ya reciben en forma estable esta asociación diariamente previamente al embarazo, las cuales están virológicamente suprimidas (ARN HIV-1 menos de 50 copias/ml) y en quienes un cambio a dosis mayores de darunavir/ ritonavir puede comprometer la tolerabilidad o cumplimiento.

Lamivudina

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

Los estudios realizados en animales con lamivudina mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos, pero no en ratas. Se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de lamivudina en los seres humanos.

Más de 1.000 casos de mujeres embarazadas expuestas durante el primer trimestre y más de 1.000 casos durante el segundo y tercer trimestre, indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal.

Lamivudina se puede utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario. En base a esos datos, el riesgo malformativo es poco probable en los seres humanos.

En pacientes coinfectadas con hepatitis, que están siendo tratadas con lamivudina y que posteriormente se quedan embarazadas, se debe considerar

la posibilidad de una reaparición de la hepatitis al discontinuar el tratamiento con lamivudina.

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan daño mitocondrial de grado variable. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes expuestos en el útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos.

Lactancia

Darunavir+ritonavir

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

Debido al riesgo potencial de transmisión del VIH y de reacciones adversas serias en niños, las madres no deben amamantar si están en tratamiento con darunavir y ritonavir.

Lamivudina

Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en la leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero. Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede determinar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Anticoncepción

El uso de darunavir/ritonavir puede reducir la eficacia de la píldora combinada y de la píldora de progestina únicamente.

Se debe recomendar a las pacientes de usar un anticonceptivo efectivo no hormonal o agregar un método de barrera. Cuando se realice coadministración con drospirenona, se debe realizar un monitoreo clínico debido al potencial de hipercalcemia.

Fertilidad

Darunavir

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

Ritonavir

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

Lamivudina

Estudios en animales mostraron que lamivudina no ha tenido ningún efecto sobre la fertilidad.

Empleo en ancianos

Darunavir+ritonavir

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

Lamivudina

No se disponen de datos específicos, pero se recomienda tener cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

Empleo en pediatría

Este producto no tiene indicación en niños.

Empleo en insuficiencia renal

Darunavir+ritonavir

Análisis farmacocinéticos sobre una población demostraron que la farmacocinética de darunavir no se vio significativamente afectada en pacientes HIV infectados con insuficiencia renal moderada (CrCL entre 30-60 mL/min, n=20). No hay datos farmacocinéticos disponibles con insuficiencia renal grave o en enfermedad renal terminal, sin embargo, debido a que el clearance renal de darunavir es limitado, un descenso en el clearance corporal total no se espera en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que darunavir y ritonavir se unen en gran medida a proteínas plasmáticas, es poco probable que sean eliminados significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Lamivudina

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal, debido al descenso del aclaramiento. Por ello, en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min el médico tomará las medidas indicadas, optando por continuar con Virontar® N Duet Pack o considerando la administración de un tratamiento diferente.

Empleo en insuficiencia hepática

Darunavir+ritonavir

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

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

No se dispone de información sobre seguridad o farmacocinética respecto del uso de darunavir ni ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, ni darunavir ni ritonavir se recomiendan para el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Coinfección virus Hepatitis B o Hepatitis C:

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

Lamivudina

La farmacocinética de lamivudina no se ve afectada por la disfunción hepática por lo que no es necesario un ajuste de dosis

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lamivudina

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Género

Darunavir+ritonavir

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

Raza

Darunavir+ritonavir

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

REACCIONES ADVERSAS

Darunavir+ritonavir

Darunavir

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) de moderada intensidad (\geq Grado 2) para pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día fueron: diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal y erupción. 2,3% de los pacientes de darunavir /ritonavir discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas.

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

Reacciones adversas menos comunes

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

- Trastornos gastrointestinales; pancreatitis aguda, dispepsia, flatulencia
- Trastornos generales y del sitio de aplicación: astenia
- Trastornos hepato biliares: hepatitis aguda (Ej.: hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad)
- Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad a la droga, síndrome de reconstitución inmune
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: diabetes mellitus
- Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: mialgia, osteonecrosis
- Trastornos psiquiátricos: sueños anormales
- Trastornos de tejido subcutáneo y piel: angioedema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Anormalidades de laboratorio

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

Tabla 4– Anormalidades de laboratorio

Parámetro de laboratorio (%)	Límite	Darunavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día + OBR
Alanina aminotransferasa		
Grado 2	> 2,5 a \leq 5,0 X LSN	9%
Grado 3	> 5,0 a \leq 10,0 X LSN	3%
Grado 4	> 10,0 X LSN	<1%
Aspartato aminotransferasa		
Grado 2	> 2,5 a \leq 5,0 X LSN	7%
Grado 3	> 5,0 a \leq 10,0 X LSN	4%
Grado 4	> 10,0 X LSN	1%
Fosfatasa alcalina		
Grado 2	> 2,5 a \leq 5,0 X LSN	1%
Grado 3	> 5,0 a \leq 10,0 X LSN	0%
Grado 4	> 10,0 X LSN	0%
Hiperbilirrubinemia		
Grado 2	> 1,5 a \leq 2,5 X LSN	<1%
Grado 3	> 2,5 a \leq 5,0 X LSN	<1%
Grado 4	> 5,0 X LSN	0%
Triglicéridos		



Grado 2	5,65 - 8,48 mmol/L 500 - 750 mg/dL	3%
Grado 3	8,49 - 13,56 mmol/L 751 - 1200 mg/dL	2%
Grado 4	> 13,56 mmol/L >1200 mg/dL	1%
Colesterol total		
Grado 2	6,20 - 7,70 mmol/L 240 - 300 mg/dL	23%
Grado 3	>7,77 mmol/L > 300 mg/dL	1%
Colesterol LDL		
Grado 2	4,13 - 4,90 mmol/L 160 - 190 mg/dL	14%
Grado 3	≥ 4,91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	9%
Niveles de glucosa elevados		
Grado 2	6,95 - 13,88 mmol/L 126 - 250 mg/dL	11%
Grado 3	13,89 - 27,75 mmol/L 251 - 500 mg/dL	1%
Grado 4	>27,75 mmol/L > 500 mg/dL	0%
Lipasa pancreática		
Grado 2	> 1,5 a ≤ 3,0 X LSN	3%
Grado 3	> 3,0 a ≤ 5,0 X LSN	<1%
Grado 4	> 5,0 X LSN	0%
Amilasa pancreática		
Grado 2	> 1,5 a ≤ 2,0 X LSN	5%
Grado 3	> 2,0 a ≤ 5,0 X LSN	5%
Grado 4	> 5,0 X LSN	0%

OBR= Régimen acompañante óptimo (Optimized Background Regimen)

LSN: Límite superior normal

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

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

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

Experiencia poscomercialización

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

Darunavir

Se ha reportado redistribución de grasa corporal.

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

Ritonavir

Cuerpo como un todo

Se han reportado deshidratación, generalmente asociada con síntomas gastrointestinales y a veces resultando en hipotensión, síncope o insuficiencia renal. También han sido reportado síncope, hipotensión ortostática e insuficiencia renal sin deshidratación conocida.

La coadministración de ritonavir con ergotamina o dihidroergotamina han sido asociadas con toxicidad ergótica aguda caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos que incluyen el sistema nervioso central.

Sistema cardiovascular

Se reportaron bloqueo auriculoventricular de primer grado, de segundo grado y tercer grado, bloqueo de rama derecha.

Han sido reportados eventos cardíacos y neurológicos cuando ritonavir ha sido coadministrado con disopiramida, mexiletino, nefazodona, fluoxetina y beta bloqueantes. La posibilidad de interacción de droga no puede ser excluida.

Sistema endócrino

El síndrome de Cushing y la supresión adrenal han sido reportados cuando ritonavir ha sido coadministrado con fluticasona propionato o budesonida.

Sistema nervioso

Ha habido reportes de convulsiones.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos

Necrolisis epidérmicas tóxicas

Lamivudina

Tabla 5 - Reacciones adversas de lamivudina

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia.
	Muy raras	Aplasia eritrocitaria pura.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza, insomnio.
	Muy raras	Neuropatía periférica (o parestesia).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos, síntomas nasales.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea.
	Raras	Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero.
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT).
	Raras	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea, alopecia.
	Raras	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia, alteraciones musculares
	Raras	Rabdomiolisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, malestar general, fiebre

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

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Darunavir/ritonavir

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

El tratamiento consiste en medidas de soporte general incluyendo monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Si se indica, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se debe realizar por emesis o lavado gástrico. También puede usarse la administración de carbón activado para facilitar la eliminación del principio activo no absorbido. Debido a que darunavir se une fuertemente a proteínas, y que ritonavir se metaboliza extensamente por el hígado, uniéndose fuertemente a proteínas, es poco probable que la diálisis sea beneficiosa en la eliminación de cualquiera de las dos drogas.

Lamivudina

La administración de dosis muy elevadas de lamivudina, en estudios de toxicidad aguda con animales, no causó toxicidad en ningún órgano. Se dispone de escasos datos sobre las consecuencias de la ingestión de sobredosis agudas en humanos. No hubo fallecimientos y los pacientes se recuperaron. No se han identificado síntomas o signos específicos después de dichas sobredosis.

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que se requiera. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque esto no se ha estudiado.

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

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

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

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de darunavir 800

mg+ritonavir 100 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg.
Los comprimidos recubiertos de darunavir 800 mg+ritonavir 100 mg son color verde, visualmente homogéneos, oblongos, biconvexos, ranurados en ambas caras, con la inscripción “VN” en una de sus caras.
Los comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg son anaranjados, oblongos, biconvexos, lisos, con grabado “LM” en una de sus caras.

Ante cualquier inconveniente con el medicamento, el paciente puede comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 57.702 y CERTIFICADO N° 47.107

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

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

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

“Fecha de revisión última.....”



anmat

ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



anmat

ZINI Elvira Beatriz
CUIL 27127244060



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-18056758 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 48 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.13 13:44:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.13 13:44:40 -03:00