



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-62828748-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-62828748-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF, solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VIRONTAR N / DARUNAVIR - RITONAVIR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DARUNAVIR 800 mg - RITONAVIR 100 mg; aprobada por Certificado N° 57.702.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 LABORATORIOS RICHMOND SACIF propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VIRONTAR N / DARUNAVIR - RITONAVIR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DARUNAVIR 800 mg - RITONAVIR 100 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2023-87183697-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-87183242-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-87183354-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.702, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-62828748-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

## PROYECTO DE RÓTULO

**VIRONTAR® N**  
**DARUNAVIR 800 mg**  
**RITONAVIR 100 mg**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

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
Oxido de Hierro Amarillo	0,20 mg

### **Posología:**

Ver prospecto adjunto.

### **Conservación:**

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

### **Presentación:**

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



VIRONTAR® N

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD DE LA NACIÓN**

**CERTIFICADO N° 57.702**

**ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN**

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

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

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





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-62828748 ROT

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.07.28 09:27:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.07.28 09:27:30 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**VIRONTAR® N**  
**DARUNAVIR 800 mg**  
**RITONAVIR 100 mg**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### Fórmula cualicuantitativa

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
Oxido de Hierro Amarillo	0,20 mg

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consulte especialmente a su médico si Ud. toma:

- Otros medicamentos para tratar el HIV como efavirenz, saquinavir, maraviroc
- Alfuzocina (utilizado para tratar el aumento del tamaño de la próstata)
- Anticonceptivos hormonales basados en estrógenos (para control de la natalidad) como Etinilestradiol/drospirenona. Virontar® N puede reducir la efectividad de los anticonceptivos. Debe tomar precauciones adicionales para control de la natalidad tales como el uso de preservativo.
- Medicamentos para calmar los dolores como oxicodona, tramadol, propoxifeno o meperidina
- Medicamentos para su corazón como disopiramida, mexiletina, bepridil, lidocaína, quinidina, amiodarona, dronedarona, digoxina, flecainida, propafenona, ranolazina
- Medicamentos para reducir la coagulación de la sangre como Warfarina, rivaroxaban, apixabán, edoxabán, dabigatrán etexilato, clopidogrel
- Medicamentos para el tratamiento de convulsiones como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, divalproex, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, difenilhidratoína
- Cisaprida (utilizada para aliviar ciertos dolores de estómago)
- Medicamentos para las infecciones como rifampicina, rifapentina, claritromicina, rifabutina, rifampina, atovacuna, bedaquilina, quinina o metronidazol.
- Medicamentos para las infecciones con hongos como isavuconazol, fluconazol, clotrimazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol
- Colchicina, sobre todo en caso de enfermedad del hígado o riñones
- Dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina y metilergonovina
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Medicamentos usados para tratar la presión arterial, ataques cardíacos, insuficiencia cardíaca o para disminuir la presión en el ojo como metoprolol, timolol
- Midazolam por vía oral, triazolam
- Medicamentos para la enfermedad cardíaca como felodipina, nifedipina, diltiazem, nicardipina, verapamilo, amlodipina



- Esteroides como betametasona, mometasona, triamcinolona, dexametasona, fluticasona, budesonida o prednisona
- Bosentan
- Medicamentos para tratar la hepatitis C crónica como simeprevir, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir
- Medicamentos para el colesterol como pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, lovastatina, simvastatina, lomitapida
- Medicamentos para prevenir la falla en el trasplante de órganos como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everólimus
- Medicamentos para enfermedad pulmonar como teofilina y salmeterol
- Medicamentos narcóticos como metadona, buprenorfina, buprenorfina/naloxona, fentanilo.
- Medicamentos para tratar la esquizofrenia como risperidona, tioridazina, perfenazina.
- Medicamentos para tratar la disfunción eréctil o hipotensión pulmonar como avanafil, sildenafil, vardenafil, tadalafil. De estar utilizando avanafil, su médico deberá cambiarlo por otro medicamento.
- Medicamentos para tratar la ansiedad, depresión o trastorno de pánico como sertralina, paroxetina, buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, cuando se administra en inteción, zolpidem, nefazodona, bupropion, desipramina, trazadona, fluoxetina, amitriptilina, nortriptilina, inipramina.
- Medicamentos para las náuseas y vómitos como domperidona, dronabinol.
- Medicamentos para el cáncer como Dasatinib, everólimus, irinotecán, nilotinib, vincristina o vinblastina.
- Medicamentos para tratar la malaria como artemeter/lumefantrina.
- Pimozida, clozapida (utilizados para tratar penzamientos o sentimientos anormales).
- Medicamentos para tratar la psicosis como quetiapina o sertindol.
- Lurasidona
- Medicamentos para el tratamiento de los síntomas de alergia como Astemizol o terfenadina.
- Ticagrelor
- Naloxegol
- Medicamento para tratar la eyaculación precoz como Dapoxetina.
- Medicamentos para tratar la incontinencia urinaria como fesoterodina, solifenacina.
- Alfentanilo, medicamento utilizado en procedimientos quirúrgicos.

- Metformina, medicamento utilizado para tratar la diabetes.
- Ergonovina, metilergonovina (utilizados para las hemorragias que pueden producirse después del parto o de un aborto).
- Ácido fucsídico (utilizado para tratar infecciones bacterianas).

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

**Virontar® N 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.

### **3. ¿CÓMO TOMAR VIRONTAR® N?**

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

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

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

Si Ud. tomó demasiado Virontar® N, 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 de Virontar® N, no duplique la próxima dosis. No tome ni más ni menos que la dosis prescrita de Virontar® N en cada momento.

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

Durante el tratamiento del 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 para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios. Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Informe a su médico si desarrolla alguno de los siguientes efectos adversos**

Se han notificado casos de problemas en el hígado que ocasionalmente pueden ser graves. Su médico le hará un análisis de sangre antes de empiece el tratamiento con Virontar® N. Si tiene una infección crónica causada por la hepatitis B o C, su médico comprobará a menudo sus analíticas de sangre dado que existe una mayor probabilidad de desarrollar problemas en el hígado. Hable con su médico sobre los signos y síntomas de los problemas en el hígado. Estos pueden incluir que la piel y el blanco de los ojos se amarillee, oscurecimiento (color té) de la orina, heces de color pálido (movimientos del intestino), náuseas, vómitos, pérdida de apetito, o dolor, sensación de dolor o molestias en el lado derecho por debajo de sus costillas. Erupción de la piel (más frecuente cuando se utiliza en combinación con raltegravir), picores. La erupción de la piel suele ser de leve a moderada. Una erupción de la piel también puede ser un síntoma de una situación rara y grave. Por eso, es importante que hable con su médico si desarrolla una erupción. Su médico le aconsejará sobre cómo controlar los síntomas o si debe interrumpir Virontar® N.

Durante el tratamiento del 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 para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

**Efectos adversos observados con Darunavir**

**Los efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a  $\geq 1$  de cada 10 pacientes) incluyen:**

- Diarrea

**Los efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes incluyen:**

- Vómitos
- Náuseas
- Dolor o distensión abdominal
- Dolor en la parte alta del abdomen (dispepsia)
- Flatulencia
- Dolor de cabeza
- Cansancio
- Mareos
- Somnolencia, sensación de adormecimiento
- Entumecimiento
- Hormigueo o dolor en las manos o en los pies
- Pérdida de fuerza
- Dificultad para quedarse dormido.

**Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) incluyen:**

- Dolor en el pecho, cambios en el electrocardiograma, movimientos rápidos del corazón
- Disminución o anormal sensibilidad en la piel, hormigueo, trastorno de atención, pérdida de memoria, dificultad para mantener el equilibrio
- Dificultad respiratoria, tos, hemorragia nasal, irritación de garganta
- Inflamación del estómago o boca, ardor de estómago, arcadas, boca seca, molestias de abdomen, estreñimiento, eructos
- Insuficiencia renal, cálculos renales, dificultad al orinar, orina excesiva o frecuente, a veces de noche
- Urticaria, hinchazón grave de la piel y otros tejidos (sobre todo, los labios o los ojos), eczema, sudoración excesiva, sudores nocturnos, alopecia, acné, piel escamada, coloración de las uñas
- Dolor muscular, calambres musculares o debilidad, dolores en las extremidades, osteoporosis
- Función de glándula tiroides reducida. Esto se puede ver en un análisis de sangre.
- Hipertensión (aumento de la presión arterial), rubor
- Ojos rojos o secos
- Fiebre, hinchazón de las extremidades inferiores por la retención de líquidos, malestar, irritabilidad, dolor

- Síntomas de infección, herpes simple
- Disfunción eréctil, aumento de tamaño de las mamas
- Problemas para conciliar el sueño, somnolencia, pesadillas, desorientación, depresión, ansiedad, disminución del deseo sexual

**Efectos adversos raros (que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)**

- Una reacción llamada DRESS [erupción grave, que puede ir acompañada de fiebre, cansancio, hinchazón de la cara o ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (un tipo de célula blanca de la sangre), daños en el hígado, riñón o pulmón]
- Infarto de miocardio, movimientos lentos del corazón, palpitaciones
- Alteración visual
- Escalofríos, sensación rara
- Una sensación de confusión o desorientación, estado de ánimo alterado, agitación
- Desmayo, crisis epiléptica, cambios o pérdida del gusto
- Úlceras en la boca, vomitar sangre, inflamación de los labios, labios secos, lengua con sarro
- Secreción de la nariz
- Lesiones en la piel, sequedad de la piel
- Rigidez muscular o en las articulaciones, dolores articulares con o sin inflamación
- Cambios en alguno de los valores de las células de la sangre o bioquímica. Estos cambios se pueden ver en los análisis de sangre y/u orina. Su médico se los explicará. Por ejemplo: aumento en algunas células blancas de la sangre
- Presencia de cristales en el riñón que provocan enfermedad renal.

**Efectos adversos observados con Ritonavir**

**Los efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a  $\geq 1$  de cada 10 pacientes) incluyen:**

- Alteración del sentido del gusto
- Entumecimiento o adormecimiento de la cara
- Mareos
- dolor, adormecimiento, cosquilleo, hinchazón y debilidad muscular en distintas partes del cuerpo
- Faringitis, dolor de garganta, tos
- Molestias en el estómago superior e inferior
- Diarrea, incluso algunas graves
- Vómitos
- náuseas

- Dispepsia
- Rash
- Prurito
- Dolor de las articulaciones
- Dolor de espalda
- Debilidad o cansancio crónico
- Rubor
- Acaloramiento

**Los efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes incluyen:**

- Resultados de pruebas de laboratorio: cambios en los resultados de análisis de sangre (pueden ser datos químicos o recuentos sanguíneos)
- Bajos niveles de plaquetas en la sangre
- Reacciones alérgicas incluyendo erupciones cutáneas (enrojecimiento, inflamación, picazón), hinchazón grave de la piel y otros tejidos
- Aumento de triglicéridos (un tipo de grasa) en la sangre
- Aumento del colesterol
- Gota
- Edema
- Deshidratación, por lo general asociada a síntomas gastrointestinales
- Dificultad para dormir, insomnio
- Ansiedad
- Confusión
- Dificultad para prestar atención
- desmayo
- Convulsiones
- Visión borrosa
- Presión arterial alta, Hipertensión
- Presión arterial baja y sensación de desmayo al levantarse, Hipotensión
- Pérdida de apetito (Anorexia)
- Gases (flatulencias)
- Llagas en la boca
- Sangrado estomacal
- Inflamación hepática y coloración amarillenta en la piel y blanco de los ojos
- Reflujo
- Acné
- Aumento de la micción
- Reducción de la función renal
- Sed (deshidratación)
- Períodos anormalmente intensos y prolongados (menorragia)
- Fiebre
- Pérdida de peso

- Frialdad en manos y pies

**Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) incluyen:**

- Diabetes
- Ataque al corazón
- Inflamación de los músculos (miositis)
- Daño de los músculos (rabdomiólisis)
- Dolor muscular (mialgia)
- Enfermedad muscular (miopatía)
- Insuficiencia renal aguda
- Aumento de glucosa

**Efectos adversos raros (que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)**

- Reacción alérgica grave (anafilaxia)
- Trastorno grave de la piel y de las membranas mucosas (síndrome de Stevens-Johnson)
- Reacción grave de la piel, con riesgo de vida (Necrólisis epidérmica tóxica)

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

- Cálculos renales

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

Estos no son los únicos posibles efectos adversos de Virontar® N.

## **5. PRESENTACION**

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

## **6. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

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

**Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.**

**No lo recomiende a otras personas.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**Certificado N° 57.702**

**ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN**

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

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

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

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

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

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



ROZENBERG  
Myriam Judith

Firmado digitalmente por  
ROZENBERG Myriam Judith  
Fecha: 2023.07.10 14:07:34  
-03'00'



Elvira Beatriz Zini

Firmado digitalmente por:

LABORATORIOS RICHMOND  
SACIF

Apoderada

10-07-2023 14:46:53





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-62828748 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.07.28 09:27:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.07.28 09:26:49 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

**VIRONTAR® N**  
**DARUNAVIR 800 mg**  
**RITONAVIR 100 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

### **ACCION TERAPEUTICA**

Combinación de fármacos antivirales para el tratamiento de la infección por VIH.

Código ATC: J05AR26



VIRONTAR® N

## **INDICACIONES**

Virontar® N coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en pacientes adultos.

Antes de iniciar el tratamiento con Virontar® N, es preciso prestar una especial atención al historial de tratamiento del paciente y las mutaciones asociadas con agentes diferentes. El uso de Virontar® N debe guiarse por el historial de tratamiento y el análisis del genotipo o fenotipo (cuando esté disponible).

## **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES**

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Darunavir y ritonavir son inhibidores de la proteasa del VIH-1, inhibiendo selectivamente el clivaje de las poliproteínas codificadas por el gen Gag-Pol del VIH en células infectadas evitando, de este modo, la formación de partículas infectantes maduras del virus.

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

### **Actividad antiviral in vitro**

El darunavir es activo contra las cepas de laboratorio y los aislamientos clínicos de VIH-1 y frente a cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T, las células mononucleares de la sangre periférica humana y los macrófagos/monocitos humanos infectados de forma aguda, con la mediana de los valores de concentraciones eficaces al 50% (CE<sub>50</sub>) que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml).

Darunavir demuestra actividad antiviral in vitro frente a una amplia gama de cepas primarias de los grupos M (A, B, C, D, E, F, G) y O del VIH-1, con valores CE<sub>50</sub> entre < 0,1 y 4,3 nM.

Estos valores CE<sub>50</sub> son muy inferiores a los límites de concentración tóxica celular de 50%, que oscilan entre 87 µM y > 100 µM.

### 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<sub>50</sub> 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 CE50  $<3$  para tipranavir, indicativo de una resistencia cruzada limitada entre darunavir y tipranavir.

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

#### *Ritonavir*

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

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

## **FARMACOCINETICA**

### En adultos

Darunavir es metabolizado principalmente por CYP3A. Ritonavir inhibe CYP3A, aumentando las concentraciones plasmáticas de darunavir. Por lo tanto, Virontar® N contiene darunavir/ritonavir 800/100 mg para lograr la exposición suficiente de darunavir.

### Absorción y biodisponibilidad

#### *Darunavir*

Darunavir, 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.



VIRONTAR® N

### 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 <sup>14</sup>C-ritonavir marcado oral fue atribuido a ritonavir inalterado. 5 metabolitos de ritonavir han sido identificados en orina humana y heces. El metabolito de oxidación isopropiltiazol (M-2) es el metabolito principal y su actividad antiviral similar a la de la droga de la cual deriva; sin embargo, las concentraciones de este metabolito en el plasma son bajas. Los estudios in vitro que utilizaron microsomas hepáticos humanos demostraron que el citocromo P450 3A (CYP 3A4) es la isoforma principal involucrada en el metabolismo de ritonavir, aunque también contribuye CYP2D6 a la formación del metabolito isopropiltiazol.

### Eliminación

#### *Darunavir*

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

#### *Ritonavir*

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



VIRONTAR® N

## **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve)**

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

### **Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo**

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

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes de edad avanzada*

En esta población la información disponible es limitada, por lo tanto, en este grupo de edad darunavir se debe usar con cuidado.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay información disponible sobre el uso de Virontar® N cuando se coadministra a pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto el uso de Virontar® N está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y en pacientes con función hepática descompensada.

#### *Insuficiencia renal*

No es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

## **CONTRAINDICACIONES**

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.

Virontar® N está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y en pacientes con función hepática descompensada.

Virontar® N está contraindicado en la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A como rifampicina





## VIRONTAR® N

Virontar® N está contraindicado en la administración concomitante con medicamentos a base de plantas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Virontar® N está contraindicado en la administración concomitante con la combinación de lopinavir.

Está contraindicada la coadministración de Virontar® N (darunavir/ritonavir 800/100 mg) con principios activos cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3A y CYP2D6 en los que concentraciones plasmáticas elevadas pueden producir efectos graves y/o potencialmente mortales. Ver Tabla 1.

Tabla 1 – Principios activos que están contraindicados con Darunavir/Ritonavir

Clase terapéutica	Principios activos de la clase contraindicados con Darunavir /ritonavir	Motivo de la contraindicación
<b>Aumento o disminución de los niveles del medicamento concomitante</b>		
Antagonistas Adrenorreceptores alfa 1	Alfuzosina clorhidrato	Aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina que puede producir hipotensión severa
Analgésicos	Petidina, piroxicam, propoxifeno	Aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno. Consecuente aumento del riesgo de depresión respiratoria grave o alteraciones hematológicas, u otras reacciones adversas graves de estos agentes.
Antagonistas opioides	Naloxegol	Aumento de las concentraciones plasmáticas de naloxegol. La administración concomitante de naloxegol está contraindicada.
Antianginosos	Ranolazina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ranolazina que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales

Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabridina, encainida, flecainida, propafenona, quinidina.	Aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina. Por lo cual, aumenta el riesgo de arritmias u otras reacciones adversas graves de estos agentes.
Anticancerígenos	Neratinib	Aumento de las concentraciones plasmáticas de neratinib que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales, incluyendo hepatotoxicidad.
	Venetoclax	Aumento de las concentraciones plasmáticas de venetoclax. Aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de la dosis
Antibiótico	Ácido fusídico	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido fusídico y ritonavir.
Antiemético	Domperidona	Aumento de las concentraciones plasmáticas de domperidona. La administración concomitante de domperidona está contraindicada.
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.
Antigotosos	Colchicina	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida, para pacientes con insuficiencia renal o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina. Consecuente aumento del riesgo de sufrir arritmias graves provocadas por estos agentes
Antipsicóticos neurolepticos	Lurasidona	Potencial riesgo de reacciones severas o que ponen en peligro la vida
	Clozapina, pimozida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina y pimozida. Consecuente aumento del riesgo de alteraciones hematológicas graves, u otras reacciones adversas graves debido a estos

		agentes.
	Quetiapina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede inducir al coma. La administración concomitante de quetiapina está contraindicada.
	Sertindol	Aumento de las concentraciones plasmáticas de sertindol. La administración concomitante de sertindol está contraindicada.
Agente Antitrombótico	Ticagrelor	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ticagrelor. La administración concomitante de ticagrelor está contraindicada.
Antimicobacteriano	Rifabutina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de rifabutina con el uso concomitante de ritonavir. Consecuente aumento del riesgo de sufrir reacciones adversas graves, incluyendo uveítis.
Antivirales	Elbasvir/grazoprevir	Aumento de las concentraciones plasmáticas de elbasvir/grazoprevir. La administración concomitante de elbasvir/grazoprevir está contraindicada.
Derivados del cornezuelo de centeno	Dihidroergotamina, ergonovina metilergonovina, ergotamina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergotamínicos que producen toxicidad aguda, incluyendo vasoespasmo e isquemia
Agente de movilidad gastrointestinal	Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida. Consecuente aumento del riesgo de aparición de arritmias graves debidas a este agente.
Tratamiento para la eyaculación precoz	Dapoxetina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de dapoxetina. La administración concomitante de dapoxetina está contraindicada.
<b>Agentes modificadores de los lípidos</b>		
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina; Consecuente aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis
Inhibidor de la proteína	Lomitapida	Aumento de las concentraciones

microsomal transferidora de triglicéridos (MTP)		plasmáticas de lomitapida
Inhibidor de la PDE-5	Avanafil	Aumento de las concentraciones plasmáticas de avanafil
	Sildenafil	Solamente está contraindicado cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafil. Consecuente aumento del potencial de reacciones adversas asociadas al sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope).
	Vardenafil	Aumento de las concentraciones plasmáticas de vardenafil.
Sedantes/hipnóticos	Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam vía oral, y triazolam	Aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam vía oral y triazolam. Consecuente aumento del riesgo de sedación excesiva y depresión respiratoria causada por estos agentes
<b>Descenso del nivel de ritonavir</b>		
Preparados a base de especies vegetales medicinales	Hipérico	Preparado vegetal que contengan raíz de hipérico ( <i>Hypericum perforatum</i> ) debido al riesgo del descenso plasmático de la concentración y eficacia de ritonavir.

## **ADVERTENCIAS**

### **General**

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

### **Hepatotoxicidad**

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

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



## VIRONTAR® N

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

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

Deben realizarse pruebas de laboratorio apropiadas antes de comenzar la terapia con darunavir /ritonavir y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Se debe considerar aumentar el monitoreo de AST/ALT en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que tienen las transaminasas elevadas antes de comenzar con el tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con darunavir /ritonavir.

En caso de evidencias de insuficiencia hepática nueva o empeorada (incluyendo elevación clínicamente significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes tratados con Virontar® N debe considerarse rápidamente la interrupción o discontinuación del tratamiento.

### **Insuficiencia renal**

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología de darunavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. Tanto darunavir como ritonavir presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa. Por lo tanto, para estos pacientes no se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología.

### **Osteonecrosis**

Aunque se considera que su etiología es multifactorial (incluyendo empleo de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, mayor índice de masa corporal) se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado (TARC) durante mucho tiempo. Debe indicarse a los pacientes que acudan a un servicio de atención sanitaria en caso de padecer dolores y molestias, rigidez de las articulaciones o dificultad para moverse.



VIRONTAR® N

### **Pacientes con diarrea crónica o síndrome de mala absorción**

Se recomienda un monitoreo adicional cuando se produce diarrea. La frecuencia relativamente alta de diarrea durante el tratamiento con ritonavir, u otros medicamentos asociados, puede comprometer su absorción y eficacia (debido al reducido cumplimiento). Vómitos persistentes e intensos y/o diarrea asociados al uso de ritonavir pueden comprometer también la función renal. Es aconsejable monitorear la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

### **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.



VIRONTAR® N

### **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 Virontar® N si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas severas. Estas pueden incluir, pero no están limitados a erupción severa o erupción acompañada con fiebre, malestar, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Una erupción (en todos sus grados, independientemente de su causalidad) apareció en el 10,3% de los pacientes tratados con Virontar® N. 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



VIRONTAR® N

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

### **Diabetes Mellitus/ hiperglucemia**

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

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

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

### **Redistribución de la grasa corporal**

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

### **Síndrome de reconstitución inmune**

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

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





VIRONTAR® N

### **Hemofilia**

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

### **Resistencia/Resistencia cruzada**

El potencial de resistencia cruzada del VIH entre los inhibidores de la proteasa no ha sido plenamente estudiado en pacientes tratados con darunavir/ritonavir, por lo tanto, se desconoce el efecto que tendrá el tratamiento con Virontar® N sobre la actividad de los 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.

## **PRECAUCIONES**

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Darunavir y ritonavir se metabolizan a través de CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A aumenten el clearance de darunavir y ritonavir, lo cual, causaría una reducción en las concentraciones plasmáticas de estos componentes y a consecuencia de esto, de darunavir, provocando la pérdida de efecto terapéutico y el posible desarrollo de resistencia. Los inductores de CYP3A que están contraindicados incluyen p. ej., rifampicina, hierba de San Juan y lopinavir.

La administración conjunta de Virontar® N con otros medicamentos que inhiben el CYP3A pueden disminuir el clearance de darunavir y ritonavir, lo cual provocaría un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. No se recomienda la administración conjunta con los inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe tener precaución con las interacciones descritas en la siguiente Tabla 2 - Interacciones de drogas (p. ej. indinavir, antimicóticos azólicos como clotrimazol).



## VIRONTAR® N

Darunavir y ritonavir son inhibidores del CYP3A, CYP2D6 y gp-P. La administración concomitante de Virontar® N con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía de CYP3A y/o CYP2D6 o transportados por gp-P, puede aumentar la exposición sistémica a estos últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y desarrollo de reacciones adversas.

La administración conjunta de Virontar® N potenciado con fármacos que tienen metabolito(s) activo(s) formados por el CYP3A puede provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de estos metabolito(s) activo(s), lo que potencialmente puede provocar la pérdida de su efecto terapéutico (ver la tabla de Interacciones más adelante).

Virontar® N no se debe administrar con otros medicamentos que dependan en gran medida de CYP3A para su eliminación y en los que un aumento de la exposición sistémica pueda producir acontecimientos graves y/o que puedan causar la muerte (índice terapéutico estrecho).

Un ensayo clínico que asocia medicamentos metabolizados por los citocromos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 demostró un aumento de la actividad del CYP2C9 y del CYP2C19 y una inhibición de la actividad del CYP2D6 en presencia de darunavir/ritonavir, que puede ser atribuido a la presencia de dosis bajas de ritonavir. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 (como flecainida, propafenona, metoprolol) puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 (como warfarina) y por el CYP2C19 (como metadona) puede causar una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico. Aunque el efecto sobre CYP2C8 sólo haya sido estudiado in vitro, la administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) pueden causar disminución de la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Ritonavir inhibe los transportadores de la glicoproteína-P, OATP1B1 y OATP1B3, y la administración de forma conjunta con sustratos de estos transportadores puede provocar aumentos en las concentraciones plasmáticas de estos compuestos (p. ej., dabigatrán etexilato, digoxina, estatinas y bosentán; ver la siguiente tabla de Interacción).

La siguiente tabla recoge las interacciones entre darunavir/ritonavir y los antirretrovirales y medicamentos distintos de los antirretrovirales. La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de

confianza del 90% de la media del ratio geométrico, siendo dentro ( $\leftrightarrow$ ), por debajo ( $\downarrow$ ) o superior ( $\uparrow$ ) del intervalo 80-125% (no determinado como “ND”).

La siguiente lista de ejemplos de interacciones medicamentosas no es completa y por lo tanto, se debe consultar en la ficha técnica de cada medicamento que se coadministre con Virontar® N la información relativa a la vía de metabolismo, a los mecanismos de interacción, potenciales riesgos, y acciones específicas que se deben llevar a cabo con la administración conjunta.

Tabla 2- Interacciones y dosis recomendadas con otros medicamentos

INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Ejemplos de medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Variación de la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración de forma conjunta
<b>ANTIRRETROVIRALES DEL VIH</b>		
<b><i>Inhibidores de la integrasa</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38% dolutegravir C <sub>máx</sub> $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Utilizando comparaciones cruzadas de estudios con datos previos farmacocinéticos	Virontar® N se puede utilizar de forma conjunta con dolutegravir sin ajustar la dosis.
Raltegravir	Algunos de los estudios sugieren que raltegravir puede provocar una disminución ligera en las concentraciones plasmáticas de darunavir.	Hasta el momento el efecto de raltegravir en las concentraciones plasmáticas de darunavir no pareciera clínicamente relevante. Virontar® N se puede utilizar de forma conjunta con raltegravir sin ajuste de dosis.
<b><i>Inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTIs)</i></b>		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC $\downarrow$ 9% didanosina C <sub>mín</sub> ND didanosina C <sub>máx</sub> $\downarrow$ 16% darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir C <sub>mín</sub> $\leftrightarrow$ darunavir C <sub>máx</sub> $\leftrightarrow$	Virontar® N se puede utilizar de forma conjunta con didanosina sin ajustar la dosis. Didanosina se debe administrar con el estómago vacío, es decir, 1 hora antes o 2 horas después de la administración de Virontar® N con alimentos.
Tenofovir disoproxil  245 mg una vez al día****	tenofovir AUC $\uparrow$ 22%  tenofovir C <sub>mín</sub> $\uparrow$ 37% tenofovir C <sub>máx</sub> $\uparrow$ 24% **darunavir AUC $\uparrow$ 21% **darunavir C <sub>mín</sub> $\uparrow$ 24%	Puede estar indicado el control de la función renal cuando Virontar® N se administra en combinación con tenofovir disoproxil, sobre todo en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente, o en pacientes que toman fármacos

VIRONTAR® N

	**darunavir C <sub>máx</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir a consecuencia del efecto sobre el transporte de MDR-1 en los túbulos renales)	nefrotóxicos.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día cuando se utiliza con Vironstar® N
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	No se ha estudiado. Puesto que las diferentes vías de eliminación de los demás INTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina y lamivudina, son fundamentalmente excretados renalmente, y que el metabolismo de abacavir no está mediado por el YP450, no se espera que se produzcan interacciones entre estos medicamentos y Vironstar® N.	La combinación de Vironstar® N utilizarse con estos INTIs sin ajustar la dosis.
<b><i>Inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i></b>		
Efavirenz 600 mg una vez al día	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>mín</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>máx</sub> ↑ 15% **darunavir AUC ↓ 13% **darunavir C <sub>mín</sub> ↓ 31% **darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz como consecuencia de la inhibición del CYP3A) (↓ darunavir como consecuencia de la inducción del CYP3A)	Puede estar indicado el control clínico de la toxicidad del sistema nervioso central asociada con un aumento de la exposición a efavirenz, cuando Vironstar® N se administra en combinación con efavirenz.
Etravirina 100 mg dos veces al día	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C <sub>mín</sub> ↓ 49% etravirina C <sub>máx</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>mín</sub> ↔ darunavir C <sub>máx</sub> ↔	La combinación de Vironstar® N y 200 mg dos veces al día de etravirina, se puede administrar sin ajustes de dosis.
Nevirapina 200 mg dos veces al día	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C <sub>mín</sub> ↑ 47% nevirapina C <sub>máx</sub> ↑ 18% **darunavir: las concentraciones se mostraron en línea con los datos previos (↑ nevirapina como consecuencia de la inhibición del CYP3A)	La combinación de Vironstar® N y nevirapina puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis.
Rilpivirina 150 mg una vez al día	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C <sub>mín</sub> ↑ 178% rilpivirina C <sub>máx</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>mín</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>máx</sub> ↔	La combinación de Vironstar® N y rilpivirina, se puede utilizar sin ajustes de dosis.

<b>Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs)</b>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dos veces al día</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9%</p> <p>lopinavir Cmín ↑ 23%</p> <p>lopinavir Cmax ↓ 2%</p> <p>darunavir AUC ↓ 38%****</p> <p>darunavir Cmín ↓ 51%****</p> <p>darunavir Cmax ↓ 21%***</p> <p>lopinavir AUC ↔</p> <p>lopinavir Cmín ↑ 13%</p> <p>lopinavir Cmax ↑ 11%</p> <p>darunavir AUC ↓ 41%</p> <p>darunavir Cmín ↓ 55%</p> <p>darunavir Cmax ↓ 21%</p> <p>**** basado en valores de dosis no normalizados</p>	<p>Debido a una disminución en la exposición (AUC) de darunavir en un 40%, no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, el uso concomitante de Virontar® N en combinación con lopinavir está contraindicado.</p>
<b>ANTAGONISTAS DEL CCR5</b>		
<p>Maraviroc 150 mg dos veces al día</p>	<p>maraviroc AUC ↑ 305%</p> <p>maraviroc Cmín ND</p> <p>maraviroc Cmax ↑ 129%</p> <p>Las concentraciones de darunavir, ritonavir se mostraron en línea con los datos previos.</p>	<p>La dosis de maraviroc debería ser 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con Virontar® N.</p>
<b>ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTOR</b>		
<p>Alfuzosina</p>	<p>Basándose en consideraciones teóricas, se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de alfuzosina. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>La administración conjunta de Virontar® N y alfuzosina está contraindicada.</p>
<b>ANESTÉSICOS</b>		
<p>Alfentanilo</p>	<p>No se ha estudiado. El metabolismo de alfentanilo es mediado vía CYP3A, y podría como tal ser inhibido por Virontar® N</p>	<p>El uso concomitante de Virontar® N puede necesitar bajar la dosis de alfentanilo y requerir un seguimiento por el riesgo de provocar una depresión respiratoria prolongada o retardada.</p>

<b>ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS</b>		
<p>Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona</p> <p>Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina</p>	<p>No se ha estudiado. Se espera que Virontar® N aumente las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos.(inhibición de CYP3A y/o CYP2D6)</p>	<p>Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda controlar la concentración terapéutica de estos antiarrítmicos cuando se administren simultáneamente con Virontar® N</p> <p>Virontar® N administrado conjuntamente con amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, o ranolazina está contraindicado.</p>
<p>Digoxina dosis única de 0,4 mg</p>	<p>digoxina AUC ↑ 61% digoxina Cmín ND digoxina Cmáx ↑ 29% (↑ digoxina, posiblemente como consecuencia de la inhibición de la glicoproteína P)</p>	<p>Puesto que la digoxina posee un índice terapéutico estrecho, se recomienda prescribir inicialmente la dosis de digoxina más baja posible en caso de pacientes en tratamiento con Virontar® N. La dosis de digoxina deberá ajustarse con precisión para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa el estado clínicogeneral del sujeto.</p>
<b>ANTIBIÓTICOS</b>		
<p>Claritromicina 500 mg dos veces al día</p>	<p>claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina Cmín ↑ 174% laritromicina Cmáx ↑ 26% **darunavir AUC ↓ 13% **darunavir Cmín ↑ 1% **darunavir Cmáx ↓ 17% Las concentraciones del metabolito 14-OH-claritromicina fueron indetectables en combinación con darunavir/ritonavir. (↑ claritromicina como consecuencia de la inhibición del CYP3A y, posiblemente de la glicoproteína P)</p>	<p>Se debe tener precaución cuando claritromicina se combina con Virontar® N.</p> <p>En los pacientes con insuficiencia renal se debe consultar la dosis recomendada de claritromicina en la Ficha Técnica/ prospecto.</p>
<b>ANTICOAGULANTE/INHIBIDOR DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA</b>		
<p>Apixabán Rivaroxabán</p>	<p>No se ha estudiado. La administración de forma conjunta de Virontar® N con estos anticoagulantes puede aumentar las concentraciones del anticoagulante. (inhibición del CYP3A y/o glicoproteína P)</p>	<p>No se recomienda el uso de Virontar® N con un anticoagulante oral directo (ACOD) que es metabolizado por CYP3A4 y transportado por gp-P, ya que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia.</p>

VIRONTAR® N

Ticagrelor	En base a consideraciones teóricas, la administración conjunta de Virontar® N con ticagrelor puede aumentar las concentraciones de ticagrelor (inhibición de CYP3A y/o glicoproteína P).	La administración concomitante de Virontar® N con ticagrelor está contraindicada.
Clopidogrel	No se ha estudiado. Se espera que la administración conjunta de clopidogrel con Virontar® N disminuya las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel, lo cual puede reducir la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.	No se recomienda la administración conjunta de clopidogrel con Virontar® N. Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o inducción del CYP (por ejemplo prasugrel).
Warfarina	No se ha estudiado. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con Virontar® N.	Se debería controlar el cociente internacional normalizado (INR) cuando se combine warfarina con Virontar® N.
<b>ANTIEPILÉPTICOS</b>		
Fenobarbital Fenitoína	No se ha estudiado. Se prevé que fenobarbital y fenitoína provoquen un descenso de las concentraciones plasmáticas de Virontar® N. (dado que son inductores de las enzimas CYP450)	Virontar® N no se debe administrar en combinación con estos medicamentos.
Carbamazepina 200 mg dos veces al día	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C <sub>mín</sub> ↑ 54% carbamazepina C <sub>máx</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>mín</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>máx</sub> ↔	No se recomienda ningún ajuste de dosis para Virontar® N. Si es necesario combinar Virontar® N y carbamazepina, se debe vigilar a los pacientes debido a la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con la carbamazepina. Se deben vigilar las concentraciones de carbamazepina y ajustar su dosis para conseguir una respuesta adecuada. Dependiendo de los hallazgos, es posible que la dosis de carbamazepina en presencia de Virontar® N tenga que reducirse de un 25% a un 50%.
Clonazepam	No se ha estudiado. La administración concomitante de Virontar® N y clonazepam podría aumentar la concentración de clonazepam. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta Virontar® N junto con clonazepam.

<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
<p>Paroxetina 20 mg una vez al día</p> <p>Sertralina 50 mg una vez al día</p> <p>Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona</p>	<p>paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C<sub>mín</sub> ↓ 37% paroxetina C<sub>máx</sub> ↓ 36% **darunavir AUC ↔ **darunavir C<sub>mín</sub> ↔ **darunavir C<sub>máx</sub> ↔</p> <p>sertralina AUC ↓ 49% sertralina C<sub>mín</sub> ↓ 49% sertralina C<sub>máx</sub> ↓ 44% **darunavir AUC ↔ **darunavir C<sub>mín</sub> ↓ 6% **darunavir C<sub>máx</sub> ↔</p> <p>El uso concomitante de Virontar® N y estos antidepresivos puede aumentar las concentraciones de los antidepresivos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)</p>	<p>Si los antidepresivos se administran junto con Virontar® N, la aproximación recomendada es un ajuste de la dosis del antidepresivo en base a una evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo. Además, en los pacientes con una dosis estable de estos antidepresivos que inician tratamiento con Virontar® N se debe vigilar la respuesta del antidepresivo.</p> <p>Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre conjuntamente Virontar® N con estos antidepresivos y puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidepresivo.</p>
<b>ANTIEMÉTICOS</b>		
Domperidona	No estudiado.	La administración conjunta de domperidona con Virontar® N está contraindicada.
<b>ANTIMICÓTICOS</b>		
Voriconazol	No se ha estudiado. Ritonavir puede reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol. (inducción de las enzimas CYP450)	Voriconazol no se debe combinar con Virontar® N, a menos, que el balance beneficio- riesgo justifique el empleo de voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	No se ha estudiado. Virontar® N puede aumentar las concentraciones plasmáticas del antimicótico y posaconazol, isavuconazol, itraconazol o fluconazol pueden aumentar las concentraciones de darunavir. (inhibición de CYP3A y/o gp-P)	Se recomienda precaución y vigilancia clínica. Cuando se necesita la administración de forma conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.



<b>MEDICAMENTOS ANTIGOTA</b>		
Colchicina	No se ha estudiado. El uso concomitante de colchicina y Virontar® N, puede aumentar la exposición a colchicina. (inhibición del CYP3A y/o gp-P)	Si se requiere administrar Virontar® N en pacientes con función renal o hepática normal, se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o interrupción del tratamiento con colchicina. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, el uso de colchicina con Virontar® N está contraindicado
<b>ANTIMALÁRICOS</b>		
Artemeter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>mín</sub> ↔ artemeter C <sub>máx</sub> ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% dihidroartemisinina C <sub>mín</sub> ↔ dihidroartemisinina C <sub>máx</sub> ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C <sub>mín</sub> ↑ 126% lumefantrina C <sub>máx</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>mín</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>máx</sub> ↔	La combinación de Virontar® N y artemeter/lumefantrina puede ser utilizada sin ajuste de dosis; sin embargo, debido al aumento en la exposición de lumefantrina, esta combinación se debe utilizar con precaución.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina Rifapentina	No se ha estudiado. Rifapentina y rifampicina son potentes inductores del CYP3A y han demostrado causar profundas disminuciones en las concentraciones de otros inhibidores de la proteasa, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias (inducción de la enzima CYP450). Durante los intentos para vencer la exposición disminuida aumentando la dosis de otros inhibidores de la proteasa, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina.	La combinación de rifapentina y Virontar® N no está recomendada.  La combinación de rifampicina y Virontar® N está contraindicada.

VIRONTAR® N

<p>Rifabutin 150 mg en días alternos</p>	<p>rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C<sub>min</sub>** ↑ ND rifabutin C<sub>max</sub>** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% **suma de los grupos activos de rifabutin (medicamento original + 25-O-desacetilmetabolito)</p> <p>Rifabutin es un inductor y sustrato de CYP3A. Se observó un aumento de la exposición sistémica a darunavir cuando se administró darunavir junto con 100 mg de ritonavir y rifabutin (150 mg en días alternos).</p>	<p>En pacientes que en tratamiento con Virontar® N, se justifica una reducción de la dosis de rifabutin del 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (p. ej. rifabutin 150 mg en días alternos) y una mayor supervisión de las reacciones adversas relacionadas con rifabutin. En caso de problemas de seguridad, se debe considerar un aumento adicional del intervalo de dosificación para rifabutin y/o la supervisión de los niveles de rifabutin.</p> <p>Se deben tener en cuenta las directrices oficiales de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH.</p> <p>Basado en el perfil de seguridad de Virontar® N, este aumento en la exposición a darunavir en presencia de rifabutin, no justifica un ajuste de dosis para Virontar® N.</p> <p>En base al modelo farmacocinético, esta reducción de dosis del 75% se aplica también si los pacientes reciben rifabutin en dosis distintas a 300 mg/día.</p>
<p><b>ANTINEOPLÁSICOS</b></p>		
<p>Dasatinib Nilotinib VinblastinaVincristina</p> <p>EverólimusIrinotecán</p>	<p>No se ha estudiado. Se espera Virontar® N aumente las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran al mismo tiempo que Virontar® N, con la consiguiente posibilidad de que aumenten los acontecimientos adversos asociados a estos agentes. Se recomienda precaución cuando se combine uno de estos medicamentos con Virontar® N.</p> <p>No se recomienda el uso concomitante de everólimus o irinotecán y Virontar® N.</p>

<b>ANTIPSIÓTICOS/NEUROLÉPTICOS</b>		
Quetiapina	No se ha estudiado. Se espera que Virontar® N aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A)	La administración concomitante de Virontar® N y quetiapina está contraindicada dado que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina pueden llevar a un estado de coma.
Perfenazina Risperidona Tioridazina  Lurasidona Sertindol	No se ha estudiado. Se espera que Virontar® N aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A, CYP2D6 y/o gp-P)	Puede ser necesaria una reducción de la dosis para estos medicamentos cuando se administren de forma conjunta con Virontar® N.  Está contraindicada la administración Virontar® N y lurasidona, pimozida o sertindol
<b>β-BLOQUEANTES</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	No se ha estudiado. Se espera que Virontar® N aumente las concentraciones plasmáticas de estos β-bloqueantes. (inhibición de CYP2D6)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta Virontar® N con β-bloqueantes. Se debe considerar reducir la dosis del β-bloqueante.
<b>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO</b>		
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	No se ha estudiado. Se prevé que Virontar® N haga aumentar las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio. (inhibición del CYP3A y/o CYP2D6)	Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con Virontar® N.
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Fluticasona: en un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir dos veces al día, administrado de forma conjunta con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaron considerablemente, mientras que los niveles de cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86% (intervalo de confianza 90% de 82-89%). Cuando se inhala fluticasona pueden aparecer mayores efectos. En pacientes que reciben ritonavir y fluticasona	El uso concomitante de Virontar® N y corticosteroides (todas las vías de administración) que se metabolizan por CYP3A puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.  No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el

VIRONTAR® N

	<p>inhalada o administrado por vía intranasal se han informado casos de efectos corticosteroides sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Son todavía desconocidos los efectos de una alta exposición a fluticasona sistémica sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.</p> <p>Otros corticosteroides: interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden estar aumentadas cuando se administran conjuntamente con Virontar® N, dando lugar a concentraciones de cortisol en suero reducidas.</p>	<p>paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides.</p> <p>Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona de forma particular para un uso a largo plazo.</p>
Dexametasona (por vía sistémica)	No se ha estudiado. La dexametasona puede provocar un descenso de las concentraciones plasmáticas de darunavir. (inducción del CYP3A)	La combinación de dexametasona por vía sistémica y Virontar® N se debe usar con precaución.
<b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA</b>		
Bosentán	<p>No se ha estudiado.</p> <p>El uso concomitante de bosentán y Virontar® N puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentán.</p> <p>Se espera que bosentán reduzca las concentraciones plasmáticas de Virontar® N (inducción de CYP3A)</p>	Se debe controlar la tolerabilidad de los pacientes a bosentán cuando se administra de forma concomitante con Virontar® N.
<b>VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa NS3-4<sup>a</sup></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Virontar® N puede aumentar la exposición a grazoprevir. (inhibición de CYP3A y OATP1B)	El uso concomitante de Virontar® N y elbasvir/grazoprevir está contraindicado
Glecaprevir/pibrentasvir	Con base en consideraciones teóricas, Virontar® N puede aumentar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir (inhibición de gp-P, BCRP y/o OATP1B1/3).	No se recomienda la administración conjunta de Virontar® N con glecaprevir/pibrentasvir.

<b>PRODUCTOS DE FITOTERAPIA</b>		
Hipérico o Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	No se ha estudiado. Se prevé que el hipérico o hierba de San Juan produzca un descenso de las concentraciones plasmáticas de Virontar® N. (inducción del CYP450)	Virontar® N administrado de forma conjunta no se debe utilizar de manera concomitante con productos que contengan hipérico o hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Si un paciente está ya tomando hierba de San Juan, debe parar de tomarla y si es posible comprobar los niveles virales.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA</b>		
Lovastatina Simvastatina	No se ha estudiado. Se espera que las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina aumenten notablemente en combinación con Virontar® N. (inhibición del CYP3A)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina puede provocar miopatía incluyendo rabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de Virontar® N con lovastatina y simvastatina.
Atorvastatina 10 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↑ 3-4 veces atorvastatina C <sub>mín</sub> ↑ ≈5,5-10 veces #darunavir/ritonavir  atorvastatina AUC ↑ 290% ***atorvastatina C <sub>máx</sub> ↑ 319% ***atorvastatina C <sub>mín</sub> ND <sup>Ω</sup> ***darunavir/cobicistat 800/150 mg	Si se desea administrar atorvastatina junto a Virontar® N, se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede ser adaptada a la respuesta clínica.
Pravastatina dosis única de 40 mg	pravastatina AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatina C <sub>mín</sub> ND pravastatina C <sub>máx</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupolimitado de sujetos	Cuando se requiera administrar de forma conjunta pravastatina con Virontar® N, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
Rosuvastatina 10 mg una vez al día	rosuvastatina AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rosuvastatina C <sub>máx</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> en base a datos publicados con darunavir/ritonavir  rosuvastatina AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>máx</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>mín</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> con darunavir/cobicistat 800/150 mg	Cuando se requiera administrar de forma conjunta rosuvastatina con Virontar® N, se recomienda iniciar la administración con la dosis de rosuvastatina más baja posible y ajustarla gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.

<b>OTROS FARMACOS MODIFICADORES DE LIPIDOS</b>		
Lomitapida	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que Virontar® N aumente la exposición de lomitapida cuando se administren conjuntamente. (inhibición de CYP3A)	La administración conjunta está contraindicada.
<b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2</b>		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	**darunavir AUC ↔ **darunavir C <sub>mín</sub> ↔ **darunavir C <sub>máx</sub> ↔	Virontar® N se puede administrar junto con antagonistas del receptor H2 sin ajustes de dosis.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus  Everólimus	No se ha estudiado. La exposición a estos inmunosupresores será incrementada cuando son administrados junto con Virontar® N. (inhibición CYP3A)	En caso de administrar de forma conjunta, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor.  El uso concomitante de everólimus y Virontar® N no está recomendado.
<b>BETA AGONISTAS INHALADOS</b>		
Salmeterol	No se ha estudiado. El uso concomitante de salmeterol y Virontar® N puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol.	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y Virontar® N. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares con salmeterol, incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
<b>ANALGESICOS NARCOTICOS / TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIACEOS</b>		
Metadona dosis única de entre 55 mg y 150 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C <sub>mín</sub> ↓ 15% R(-) metadona C <sub>máx</sub> ↓ 24%	No se requieren ajustes en la dosis de metadona cuando se empieza a administrar de forma conjunta con Virontar® N. Sin embargo, puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administran concomitantemente durante un periodo más largo de tiempo. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento en algunos pacientes.

VIRONTAR® N

Buprenorfina/naloxona 8/2 mg-16/4 mg una vezal día	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C <sub>mín</sub> ↔ buprenorfina C <sub>máx</sub> ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C <sub>mín</sub> ↑ 71% norbuprenorfina C <sub>máx</sub> ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona C <sub>mín</sub> ND naloxona C <sub>máx</sub> ↔	No ha sido establecida la importancia clínica del aumento en los parámetros farmacocinéticos de norbuprenorfina. Puede que no sea necesario el ajuste de dosis para buprenorfina cuando se coadministra con Virontar® N, pero se recomienda una cuidadosa supervisión clínica para los signos de toxicidad opiácea.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Basándose en consideraciones teóricas Virontar® N puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administren de forma conjunta Virontar® N y estos analgésicos.
<b>ANTICONCEPTIVOS ESTROGENICOS</b>		
Drospirenona etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día)  Etinilestradiol Noretindrona 35 µg/1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↓ 44% etinilestradiol C <sub>mín</sub> ↓ 62% etinilestradiol C <sub>máx</sub> ↓ 32% noretindrona AUC ↓ 14% noretindrona C <sub>mín</sub> ↓ 30% noretindrona C <sub>máx</sub> ↔	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre Virontar® N de forma conjunta con un producto que contenga drospirenona, debido a la posibilidad de que se produzca hiperpotasemia.  Se recomienda emplear métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos estrogénicos en combinación con Virontar® N.  Los pacientes que están usando estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben ser controlados clínicamente por signos de deficiencia de estrógeno.
<b>ANTAGONISTAS OPIOIDES</b>		
Naloxegol	No estudiado.	La administración conjunta de Virontar® N y naloxegol está contraindicada.

<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)</b>		
<p>Para el tratamiento de la disfunción eréctil Avanafil      Sildenafil Tadalafilo Vardenafil</p>	<p>En un estudio de interacción#, se constató una exposición sistémica comparable a sildenafil tras una dosis única oral de 100 mg de sildenafil solo y de una dosis única oral de 25 mg de sildenafil administrado de forma conjunta con darunavir y dosis bajas de ritonavir.</p>	<p>La combinación de avanafil y Virontar® N está contraindicada La administración simultánea de otros inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con Virontar® N se debe hacer con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de Virontar® N y sildenafil, vardenafil o tadalafilo, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafil no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafilo no superiores a 10 mg en 72 horas.</p>
<p>Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Sildenafil Tadalafilo</p>	<p>No se ha estudiado. El uso concomitante de sildenafil o tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y administrado de forma conjunta Virontar® N puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafilo.(inhibición de CYP3A)</p>	<p>No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar administrado de forma conjunta con Virontar® N. Hay un incremento potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de Virontar® N y sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar No se recomienda la coadministración de tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con Virontar® N</p>
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>		
<p>Omeprazol 20 mg una vez al día</p>	<p>**darunavir AUC ↔ **darunavir C<sub>min</sub> ↔ **darunavir C<sub>máx</sub> ↔</p>	<p>Virontar® N se puede administrar junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajustar la dosis.</p>



<b>SEDANTES/HIPNOTICOS</b>		
<p>Bupirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem</p> <p>Midazolam (oral) Triazolam</p>	<p>No se ha estudiado. Los sedantes/hipnóticos son ampliamente metabolizados por el CYP3A.</p> <p>La administración de forma conjunta con Virontar® N puede causar un gran aumento en la concentración de estos medicamentos.</p> <p>Si Virontar® N se administra conjuntamente con midazolam parenteral, se puede producir un gran aumento en la concentración de esta benzodiazepina. Los datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3-4 veces los niveles plasmáticos de midazolam.</p>	<p>Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta Virontar® N con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una dosis menor de los sedantes/hipnóticos.</p> <p>Si Virontar® N se administra de forma conjunta con midazolam parenteral, se debe administrar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar, que garantice una vigilancia médica estrecha del paciente y adecuado control médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, sobre todo si se administra más de una dosis de este medicamento.</p> <p>Está contraindicado el uso de Virontar® N con triazolam o midazolam oral</p>
<b>TRATAMIENTO PARA LA EYACULACION PRECOZ</b>		
Dapoxetina	No estudiado.	La administración conjunta de Virontar® N con dapoxetina está contraindicada.
<b>MEDICAMENTOS UROLOGICOS</b>		
Fesoterodina Solifenacina	No estudiado.	Utilizar con precaución. Monitorizar las reacciones adversas de fesoterodina o solifenacina, puede ser necesaria la reducción de la dosis de fesoterodina o solifenacina.

\*\* Se han realizado estudios con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas o con una pauta posológica diferente.

\*\*\* En pacientes con VIH, no se han establecido la eficacia y seguridad del uso de Virontar® N y otros IP del VIH (p.ej., (fos)amprenavir, y tipranavir). De acuerdo con las guías de tratamiento actuales, por lo general no se recomienda el tratamiento dual con inhibidores de la proteasa.

l estudio se llevó a cabo con tenofovir disoproxil fumarato en dosis de 300 mg una vez al día.

## **Carcinogénesis, mutagénesis y toxicidad**

### **Darunavir**

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

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.

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



VIRONTAR® N

## **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

### **Fertilidad:**

No existen datos humanos sobre el efecto de darunavir y ritonavir en la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos nocivos de darunavir y ritonavir sobre la fertilidad

### **Embarazo**

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

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

#### **Darunavir**

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el resultado del embarazo con el uso de darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios efectuados en animales, no han revelado efectos perjudiciales directos en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el crecimiento postnatal.

#### **Ritonavir**

Una gran cantidad de mujeres embarazadas (6.100 nacimientos vivos) fueron expuestas a ritonavir durante el embarazo; de estos 2.800 nacidos vivos fueron expuestos durante el primer trimestre. Estos datos se refieren en su mayoría a exposiciones en las que ritonavir se utilizó en terapia combinada, no a dosis terapéuticas de ritonavir, pero sí a dosis inferiores a las que actúa como potenciador farmacocinético de otros inhibidores de la proteasa. Estos datos indican que el índice de alteraciones de nacimiento no aumenta en comparación a los índices observados en los sistemas de vigilancia de alteraciones de nacimiento de la población general. Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Ritonavir interacciona negativamente con los anticonceptivos orales (ACOs). Por lo que, durante el tratamiento, deben utilizarse métodos anticonceptivos alternativos, eficaces y seguros.

### **Lactancia**

Debido a la posibilidad de (1) transmitir el VIH (en lactantes VIH negativos), (2) desarrollar resistencia viral (en lactantes VIH-positivos) y (3) producirse reacciones adversas graves en el lactante, se debe aconsejar a las mujeres que no den el pecho a sus hijos si ellas reciben Virontar® N

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

### **Darunavir**

No se sabe si darunavir se excreta en la leche humana. Los estudios en ratas han demostrado que darunavir sí se excreta con la leche en esta especie y que en dosis altas (1.000 mg/kg/día) provoca toxicidad en la cría.

### **Ritonavir**

Los limitados datos publicados indican que ritonavir está presente en la leche materna.

No hay información sobre los efectos de ritonavir sobre la lactancia en lactantes o sobre los efectos del fármaco en la producción de leche.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de darunavir en combinación con ritonavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos pacientes describen mareos durante el tratamiento con regímenes que contienen darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, hecho que conviene tener en cuenta al valorar la capacidad de una persona para conducir o manejar maquinaria.

### **Empleo en ancianos**

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

### **Insuficiencia hepática**

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

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 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y en pacientes con función hepática descompensada.

#### *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.

### **Insuficiencia renal**

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

### **Género**

Se observó en estudios farmacocinéticos poblacionales una exposición promedio a darunavir en pacientes infectados con VIH-1 mayor en sujetos

femeninos que masculinos. La diferencia no es clínicamente relevante en la farmacocinética de ritonavir ni de darunavir.

### Raza

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

## REACCIONES ADVERSAS

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por categorías según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen a continuación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### *Reacciones adversas observadas con darunavir/ritonavir en ensayos clínicos y poscomercialización*

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA Categoría de frecuencias	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Poco frecuente	herpes simple
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuente	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia
Rara	aumento del recuento de eosinófilos
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad
<i>Trastornos endocrinos</i>	
Poco frecuente	hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	

Frecuente	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Poco frecuente	gota, anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del apetito, polidipsia, aumento de la lactasa deshidrogenasa sérica
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuente	insomnio
Poco frecuente	depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido
Rara	estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuente	cefalea, neuropatía periférica, mareos
Poco frecuente	letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, trastorno de atención, alteración de la memoria, somnolencia
Rara	síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño
<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuente	hiperemia conjuntival, xeroftalmía
Rara	alteración visual
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
Poco frecuente	vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Poco frecuente	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, taquicardia
Rara	infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	
Poco frecuente	hipertensión, rubor
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuente	disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
Rara	rinorrea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	

VIRONTAR® N

Muy frecuente	diarrea
Frecuente	vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente	pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral
Rara	estomatitis, hematemesis, queilitis, labio seco, lengua saburral
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuente	aumento de la alanina aminotransferasa
Poco frecuente	hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, aumento de la transaminasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gammaglutamil transferasa
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuente	erupción (incluyendo macular, maculopapular, papular, erupción eritematosa y prurítica), prurito
Poco frecuente	angioedema, erupción generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de uña
Rara	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesión en la piel, xeroderma
Frecuencia no conocida	necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuente	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica
Rara	rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	



Poco frecuente	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, aumento de creatinina sérica, proteinuria, bilirrubinuria, disuria, nocturia, condición anormal de orinar frecuente
Rara	disminución del aclaramiento renal de la creatinina
Rara	nefropatía por depósito de cristales*
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
Poco frecuente	disfunción eréctil, ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuente	astenia, fatiga
Poco frecuente	pirexia, dolor de pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor
Rara	escalofríos, sensación anormal, xerosis

\*Reacción adversa identificada durante la comercialización.

## SOBREDOSIFICACION

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

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

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

**- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247**

**- Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/4658-7777**

## PRESENTACION

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



VIRONTAR® N

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

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

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

**“Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo [farmacovigilancia@richmondlab.com](mailto:farmacovigilancia@richmondlab.com)”**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN**

**CERTIFICADO N° 57.702**

**ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN**

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

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

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

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





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-62828748 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.07.28 09:26:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.07.28 09:26:51 -03:00