



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

0729

BUENOS AIRES,

24 ENL 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004209-09-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 0720**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

5,

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 0720**

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial RESISVIR y nombre/s genérico/s DARUNAVIR, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIO LKM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5. ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0720

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

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-004209-09-5

DISPOSICIÓN N°: 0720

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **0720**

Nombre comercial: RESISVIR.

Nombre/s genérico/s: DARUNAVIR.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES – AV CORDOBA 4694, CABA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: RESISVIR 600.

Clasificación ATC: J05AE10.

Indicación/es autorizada/s: COADMINISTRADO CON 100 mg DE RITONAVIR, Y CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH-1).

Concentración/es: 650.46 mg de DARUNAVIR ETANOLATO (equivalente a 600 mg de Darunavir).



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DARUNAVIR ETANOLATO 650.46 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.56 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 11.24 mg, POVIDONA K 30 18 mg, CROSPVIDONA 62.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 292.49 mg, FOSFATO DICALCICO DIHIDRATO 230.75 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 24.63 mg, LACA YELLOW SUNSET FCF (FD Y C N°6) 0.87 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD CON TAPA.

Presentación: ENVASES QUE CONTIENEN 60, 120 Y 240 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 60, 120 Y 240 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C; CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

0720

  
Dr. OTTO A. CORSINGHER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante  
DISPOSICIÓN ANMAT Nº

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A. N. M. A. T.

0720



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### RESISVIR 600 Darunavir 600 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**Lea todo el folleto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que obtiene una nueva prescripción, ya que puede haber nueva información. Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.**

**Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.**

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas**

**Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica**

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico y/o farmacéutico.**

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RESISVIR?**

- **RESISVIR puede interactuar con otros medicamentos y causar efectos secundarios graves.** Es importante conocer cuáles son los medicamentos que no deben tomarse con RESISVIR. Vea la sección "¿Quiénes no deben tomar RESISVIR?"
- **RESISVIR puede causar problemas hepáticos.** Algunas personas que toman RESISVIR junto con Ritonavir pueden sufrir problemas en el hígado que pueden ser mortales. Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de comenzar y durante el tratamiento de RESISVIR. Si tiene hepatitis B o C crónica, su médico debe realizarle análisis de sangre con mayor frecuencia, ya que tiene mas probabilidades de presentar este tipo de problemas.
- **Dígale a su médico si usted tiene cualquiera de los siguientes signos o síntomas**
  - Orina oscura (color té)
  - Piel o el blanco de los ojos color amarillento
  - Materia fecal de color pálido (movimientos intestinales)
  - Náuseas
  - Vómitos
  - Dolor o sensibilidad del lado derecho debajo de las costillas
  - Pérdida de apetito

**RESISVIR puede causar reacciones o erupciones graves o mortales en la piel**

A veces, estas reacciones o erupciones de la piel pueden ser graves y pueden necesitar tratamiento en un hospital. Ante una erupción (sarpullido) en la piel, debe llamar de inmediato a su médico. Deje de tomar RESISVIR junto con Ritonavir y llame a su médico de inmediato si sufre cambios en la piel con los siguientes síntomas:

- Fiebre
- Cansancio
- Dolor en músculos o articulaciones

Farm. María Malaspina  
Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

  
Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



- Ampollas o lesiones en la piel
- Llagas o úlceras en la boca
- enrojecimiento o inflamación ocular, por ejemplo "conjuntivitis"

El sarpullido fue más frecuente en los pacientes que tomaban RESISVIR junto con Raltegravir, que en aquellos pacientes que consumían cualquiera de los fármacos por separado. Igualmente, estas reacciones fueron generalmente leves.

#### ¿Qué es RESISVIR?

RESISVIR es un medicamento recetado, que se toma junto con ritonavir y/u otros medicamentos, para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y niños mayores de 3 años de edad. RESISVIR es un medicamento contra el VIH que pertenece al grupo de los inhibidores de la proteasa. El VIH es el virus causante del SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

Cuando se utiliza con otros medicamentos contra el VIH, RESISVIR puede ayudar a reducir la cantidad de virus de VIH en la sangre (llamada "carga viral"). RESISVIR también puede ayudar a aumentar el número de glóbulos blancos conocidos como células CD4 (Linfocitos T), que ayudan a combatir otras infecciones y mejorar el sistema inmune. Esto puede reducir el riesgo de muerte o de contraer infecciones, que pueden presentarse cuando el sistema inmune del paciente se encuentra debilitado (infecciones oportunistas).

RESISVIR no cura la infección causada por el VIH ni el SIDA, así como el paciente puede continuar sufriendo enfermedades asociadas a la infección por VIH-1, incluyendo enfermedades oportunistas. Los pacientes deben estar bajo la supervisión de un médico cuando reciben RESISVIR.

Evite hacer cosas que puedan esparcir (transmitir) el virus del VIH-1.

- **No comparta agujas u otro elemento utilizado para aplicar inyecciones.**
- **No comparta elementos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes o afeitadoras.**
- **No mantenga relaciones sexuales sin protección.** Siempre tenga sexo seguro usando preservativo para reducir la posibilidad de tener contacto directo con semen, secreciones vaginales, o sangre.

Consulte a su médico si tuviera alguna duda acerca de cómo evitar las transmisiones del VIH.

#### ¿Quiénes no deben recibir RESISVIR?

No tome RESISVIR si está recibiendo los siguientes medicamentos:

- alfuzosina
- dihidroergotamina
- ergonovina,
- ergotamina
- metilergonovina
- cisaprida
- pimozida
- midazolam oral,
- triazolam
- medicamentos reductores del colesterol: lovastatina o simvastatina
- rifampina
- sildenafil cuando se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar.

Farm. Mario Malaspina  
Director Técnico  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

Pueden ocurrir graves problemas si un paciente adulto o pediátrico toma cualquiera de estos medicamentos junto con RESISVIR.

**¿Qué debo informarle al médico antes de tomar RESISVIR?**

**RESISVIR puede no ser adecuado para usted. Antes de tomar RESISVIR, informe a su médico si:**

- sufre de algún trastorno hepático, incluyendo hepatitis B o hepatitis C
- es alérgico a los medicamentos con sulfamidas
- padece diabetes
- padece hemofilia
- está embarazada o planea quedar embarazada.

Se desconoce si RESISVIR puede afectar al bebé que esta por nacer. Usted junto a su médico deberán decidir si tomar RESISVIR es lo más adecuado para usted.

- está amamantando o planea amamantar a su bebé. **No amamante.** Se desconoce si RESISVIR puede pasar al bebé a través de la leche materna, y si podría dañar al bebé. Además, las madres con VIH no deben amamantar porque el virus del VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Asegúrese de informar a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o que puede llegar a tomar, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, las vitaminas y los complementos medicinales a base de hierbas. RESISVIR puede afectar la acción de otros medicamentos, así como otros medicamentos pueden afectar la acción de RESISVIR.

En especial, informe a su médico si está tomando:

- cualquier otro medicamento para tratar el VIH
- anticonceptivos a base de estrógeno. RESISVIR podría disminuir la efectividad de los anticonceptivos a base de estrógeno. Deberá utilizar otros anticonceptivos, tales como el uso de preservativos.
  - medicamentos para el corazón tales como bepridil, lidocaina, quinidina, amiodarona, digoxina, flecainida, propafenona
  - warfarina
  - medicamentos para controlar las convulsiones, tales como carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
  - medicamentos para la depresión, tales como trazadona y desipramina
  - claritromicina
  - medicamentos para tratar las infecciones por hongos, tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol
  - colchicina
  - rifabutina
  - medicamentos para controlar la presión sanguínea, la insuficiencia cardíaca, o la presión ocular, tales como: metoprolol, timolol
  - midazolam administrado por inyección intravenosa
  - medicamentos para tratar enfermedades cardíacas, tales como: felodipina, nifedipina, nicardipina
  - esteroides, tales como: dexametasona, fluticasona
  - bosentan
  - medicamentos para tratar la hepatitis C crónica, tales como: boceprevir, telaprevir
  - medicamentos para el colesterol, tales como: pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina

Farm. Mario Malaspina  
 Director Técnico  
 Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
 Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

- medicamentos para prevenir el rechazo al trasplante de órganos, tales como: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
- salmeterol
- medicamentos para tratar la adicción a los narcóticos, tales como: metadona, buprenorfina, buprenorfina/naloxona
- medicamentos para tratar la esquizofrenia, tales como: risperidona, tioridazina
- medicamentos para tratar la impotencia sexual o la hipertensión pulmonar, tales como: sildenafil, vardenafil, tadalafil
- medicamentos para tratar la ansiedad, la depresión o el ataque de pánico, tales como: sertralina, paroxetina
- medicamentos para tratar la malaria, tales como: artemeter/lumefantrina

Si usted está tomando algún medicamento que no figura en la lista, igualmente debe informar sobre él mismo a su médico. Consulte a su médico y/o farmacéutico si no está seguro si alguno de los medicamentos que usted tomando está dentro de este listado. Conozca los medicamentos que toma. Lleve un listado de los mismos para mostrarle al médico y/o farmacéutico cada vez que tome un nuevo medicamento. No ingiera ningún medicamento nuevo mientras esté recibiendo RESISVIR sin consultar primero a su médico.

#### ¿Cómo debe tomar RESISVIR?

- Tome RESISVIR en forma diaria, como le dijo su médico.
- Debe tomar ritonavir al mismo tiempo que RESISVIR.
- No modifique la dosis de RESISVIR ni interrumpa el tratamiento sin antes consultar a su médico.
- Tome RESISVIR y ritonavir con alimentos.
- Trague los comprimidos de RESISVIR enteros, con una bebida.
- Si su hijo está recibiendo RESISVIR, el médico decidirá cuál es la dosis correcta en base al peso del niño. Su hijo debe tomar RESISVIR junto con ritonavir, con los alimentos.
- En caso de sobredosis de RESISVIR, llame de inmediato al médico o diríjase al centro de emergencia más cercano.

**En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.  
Hospital A. Posadas: (011) 4654/6648/ 4658-7777.**

#### Extracción del tapón resistente a los niños

El frasco de plástico tiene un cierre de seguridad resistente a niños y se abre de la forma siguiente:



- Empuje el tapón de plástico hacia abajo, girándolo al mismo tiempo contra el sentido de las agujas del reloj.
- Saque el tapón.

#### ¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis?

Farm. Mario Malaspina  
Director Técnico  
Laboratorio LKM S.A.

97  
Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



- Si olvidó tomar la dosis de RESISVIR y advierte el olvido antes de las 6 horas, tome la dosis olvidada de RESISVIR en forma inmediata, y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si olvidó tomar la dosis de RESISVIR y pasaron más de 6 horas, deje pasar la dosis olvidada de RESISVIR y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.

**No tome una dosis doble para compensar la que olvidó. Nunca tome una dosis mayor ni menor a la indicada por el médico.**

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RESISVIR?**

RESISVIR puede generar efectos secundarios como:

- Ver "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre RESISVIR?"
- **Diabetes y/o valores elevados de azúcar en sangre (Hiperglucemia).** Algunas pacientes que toman inhibidores de proteasa, incluyendo RESISVIR, pueden sufrir un aumento de los valores de azúcar en sangre, desarrollar diabetes o empeorar la diabetes ya existente. Consulte a su médico si nota un aumento de sed o si orina con mayor frecuencia.
- **Cambios en la grasa corporal.** Estos cambios pueden ocurrir en pacientes que siguen una terapia antirretroviral. Estos cambios pueden incluir un aumento de la grasa acumulada en la zona alta de la espalda y el cuello (joroba de búfalo), mamas, alrededor de la espalda, en el pecho y en el área del estómago. Puede ocurrir una pérdida de la grasa en las piernas, brazos y en la cara.
- **Cambios en el sistema inmune (Síndrome de inmuno reconstitución).** Puede ocurrir al comenzar a tomar medicamentos para el VIH. El sistema inmune puede volverse más fuerte y comenzar a combatir enfermedades que se encontraban en organismo desde hace tiempo. Comuníquese con su médico inmediatamente si comienza a sentir nuevos síntomas luego de comenzar a tomar RESISVIR.
- **Aumento del sangrado en pacientes hemofílicos.** Algunos pacientes con hemofilia han incrementado el sangrado cuando consumieron inhibidores de la proteasa como es el caso de RESISVIR.

Los efectos secundarios más comunes de RESISVIR incluyen:

- diarrea
- dolor de cabeza
- náuseas
- dolor abdominal
- erupciones en la piel
- vómitos

**Comuníquese con su médico si tiene algún efecto secundario que le resulta molesto o que no desaparece.**

**Estos no son todos los efectos secundarios que pueden ocurrir al tomar RESISVIR. Si necesita más información por favor, comuníquese con su médico**

Farm. Mario Malaspina  
 Director Técnico  
 Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
 Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

0720



**"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"**

**CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperaturas ambiente entre 15°C y 30°C

**Presentación:**

Envases conteniendo por 60, 120 y 240 comprimidos recubiertos.

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

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

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO LKM S.A.**  
Artilleros 2438 (C1428AUN)  
Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico MN 12516  
*Elaboración: Galicia 2652/64/66, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina*

**"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"**

**Fecha de revisión última ".../.../..."**

Farm. Mario Malaspina  
Director Técnico  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
ApoDERADA  
Laboratorio LKM S.A.



0720

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**RESISVIR 600  
DARUNAVIR 600 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
USO ORAL**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**Formula cuali-cuantitativa**

**Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:**

DARUNAVIR (como etanolato 650,46 mg)	600,00 mg
Povidona K30	18,00 mg
Celulosa microcristalina PH101	292,49 mg
Fosfato dicálcico dihidrato	230,75 mg
Crospovidona	62,50 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	11,24 mg
Estearato de Magnesio	9,56 mg
Opadry Blanco HP II 85F 28751	24,63 mg
Laca Aluminica FD&C Yellow N°6	0,87 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiviral de uso sistémico, perteneciente al grupo de inhibidores de la proteasa.

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

RESISVIR 600 coadministrado con 100 mg de ritonavir, y con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Propiedades Farmacodinámicas:**

Mecanismo de acción: Darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1. Inhibe 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.

Actividad antiviral: Según estudios publicados darunavir presenta actividad contra cepas de laboratorio y aislamientos clínicos de VIH-1 y cepas de laboratorio de VIH-2 para Linfocitos T recientemente infectados, células mononucleares de sangre

Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutewicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

0720



periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores promedio de  $EC_{50}$  que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir demostró actividad antiviral en cultivo celular contra un amplio panel de aislamientos primarios grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y grupo O de VIH-1, con valores de  $EC_{50}$  que oscilan entre < 0,1 y 4,3 nM. El valor de  $EC_{50}$  de darunavir aumenta mediante un factor promedio de 5,4 en presencia de suero humano. Darunavir no demostró antagonismo cuando se estudió en combinación con los inhibidores de la proteasa como amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, o tipranavir, los N(t)RTIs como abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina o en combinación con los NNRTIs como delavirdina, efavirenz, o nevirapina, o con inhibidores de fusión tales como enfuvirtida.

#### Resistencia

Según estudios publicados, se realizó un aislamiento de partículas de VIH-1 con susceptibilidad reducida a darunavir a partir de cultivos celulares y de sujetos tratados con darunavir/ritonavir. Se observó que el virus resistente a darunavir que se obtuvo a partir de un cultivo celular de VIH del tipo salvaje tuvo una menor susceptibilidad (de 21 y 88 veces menor) y albergó entre 2 y 4 de las siguientes sustituciones de aminoácidos S370, R41EIT, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I, o 185V en la proteasa. Al seleccionar partículas víricas resistente a darunavir a partir de un cultivo celular de nueve cepas de VIH-1 que contenían múltiples mutaciones asociadas a la resistencia a inhibidores de la proteasa, se observó una mayor frecuencia de 22 mutaciones en el gen de la proteasa, incluyendo L10F, V111, I13V, I15V, G16E, L231, V321, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A1S, Y Q92R, de las cuales L10F, V321, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V Y I84V. Estos virus resistentes a darunavir tuvieron al menos ocho mutaciones en la proteasa y se observó una disminución en la susceptibilidad a darunavir de entre 50 y 641 veces, con valores de  $EC_{50}$  finales que oscilaron entre 125 nM y 3461 nM.

#### **Propiedades Farmacocinéticas:**

##### Farmacocinética en adultos

*General:* Darunavir se metaboliza fundamentalmente a través del CYP3A. Ritonavir inhibe al CYP3A y, por tanto, incrementa considerablemente la concentración plasmática de darunavir. RESISVIR debe ser utilizado en combinación con 100 mg de ritonavir para lograr exposiciones adecuadas de darunavir.

Las propiedades farmacocinéticas de darunavir, según estudios publicados coadministrado con ritonavir, se han estudiado en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados por el VIH-1. La exposición a darunavir fue mayor en los pacientes infectados por el VIH-1 que en las personas sanas.

*Absorción y Biodisponibilidad:* Después de su administración oral, la absorción de darunavir fue rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco, en presencia de dosis bajas de Ritonavir, suelen alcanzarse en 2,5-4,0 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de darunavir solo fue de aproximadamente un 37% y ascendió a aproximadamente un 82% en presencia de 100 mg de ritonavir administrados dos veces al día. Este cambio en la biodisponibilidad entre la dosis de Darunavir/Ritonavir vs la dosis de Darunavir sugieren que Darunavir/Ritonavir es un inhibidor de la glicoproteína-p transportadora (p-gp)

Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
ApoDERADA  
Laboratorio LKM S.A.



**Efectos de los Alimentos sobre la Absorción Oral:** Según estudios publicados, Darunavir co-administrado con Ritonavir, al administrarse en ayunas, obtuvo una biodisponibilidad relativa 30% menor que cuando se administra con comida. Por tanto, los comprimidos de RESISVIR deben tomarse con ritonavir y con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a darunavir.

**Distribución:** Darunavir se une a las proteínas plasmáticas en una proporción aproximada de 95%, uniéndose principalmente a la glucoproteína alfa-1-ácida del plasma.

**Metabolismo:** Los experimentos efectuados in vitro con microsomas hepáticos humanos indican que darunavir experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo. Darunavir se metaboliza ampliamente en el sistema CYP hepático y de forma casi exclusiva, por la isoenzima CYP3A4. Un ensayo hecho en voluntarios sanos con <sup>14</sup>C-darunavir demostró que la mayor parte de la radioactividad del plasma medida después de una dosis única de 400/100 mg de darunavir con ritonavir se debe al principio activo original.

En el ser humano se han identificado al menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir, todos ellos con una actividad que es al menos 10 veces inferior a la de darunavir contra el VIH de tipo salvaje.

**Eliminación:** Según estudios publicados, realizados en pacientes sanos, al administrarse una dosis única de 400 mg de <sup>14</sup>C-Darunavir, vs una dosis de 400 mg de <sup>14</sup>C-Darunavir co-administrado con 100 mg de Ritonavir, se pudo recuperar en las heces y orina aproximadamente el 79,5% y el 13,9% de la dosis administrada de <sup>14</sup>C-Darunavir respectivamente.

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

Luego de la administración intravenosa, el clearance de Darunavir, administrado solo y co-administrado con 100 mg de ritonavir, fue de 32,8 L/hora y 5,9 L/hora, respectivamente.

#### Poblaciones Especiales:

**Deterioro Hepático:** Darunavir se metaboliza principalmente por el hígado. En un estudio publicado de dosis múltiples de Darunavir administrado junto con ritonavir (600/100 mg) dos veces al día, se demostró que los parámetros farmacocinéticos de Darunavir, en el estado de equilibrio, en pacientes con función hepática normal, con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y moderada (clase B de Child-Pugh) fueron similares. Hasta el momento, no se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de Darunavir.

**Co-infección con el Virus de la Hepatitis B o Hepatitis C:** Estudios publicados indicaron que el estado de co-infección con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C no tuvo efecto aparente sobre la exposición a Darunavir.

Farm. Marcela V. Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

0720



*Insuficiencia renal:* Los resultados de un estudio de balance de masa efectuado con 14C-darunavir con Ritonavir demostraron que aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada se excreta intacta por la orina.

Debido a que Darunavir y Ritonavir se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es probable que sean eliminados significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Aunque Darunavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, el análisis farmacocinético de esta población demostró que la farmacocinética de Darunavir no se altera de manera significativa en los pacientes infectados por el VIH que presentan una insuficiencia renal moderada (AclCr de 30 –60 ml/min).

*Sexo:* En estudios publicados de análisis farmacocinético poblacional, se demostró una exposición media más alta de Darunavir en mujeres infectadas con VIH en comparación con los hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante.

*Raza:* En estudios publicados de análisis farmacocinético poblacional, se observó que la raza no tiene un efecto aparente sobre la exposición al Darunavir.

*Pacientes de edad avanzada:* El análisis farmacocinético de población de los pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de Darunavir no difiere considerablemente en el intervalo de edad (18 a 75 años) estudiado (pacientes; edad  $\geq$ 65 años). Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años, estaban disponibles sólo datos limitados.

*Pacientes Pediátricos:* La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir en pacientes pediátricos de 6 a <18 años de edad infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento y que pesaban al menos 20 kg, mostró que las dosis basadas en el peso produjeron una exposición a Darunavir comparable con aquella de los adultos con experiencia en el tratamiento que reciben Darunavir 600 mg y Ritonavir 100 mg dos veces al día.

*Interacciones Medicamentosas:* Darunavir co-administrado con Ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. La coadministración de Darunavir y Ritonavir con drogas metabolizadas principalmente por CYP3A y CYP2D6 puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y eventos adversos.

Darunavir y Ritonavir son metabolizados por CYP3A. Es de esperar que las fármacos que inducen la actividad de CYP3A aumenten el *clearance* de Darunavir y Ritonavir, lo ocasionando una disminución de las concentraciones plasmáticas de Darunavir y Ritonavir.

La coadministración de Darunavir y Ritonavir y otros fármacos que inhiban CYP3A puede disminuir el *clearance* de Darunavir y Ritonavir, pudiendo producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de Darunavir y Ritonavir.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Una vez que se inicie el tratamiento con RESISVIR, se debe

Farm. Marcha V. Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

0720



advertir a los pacientes que no cambien la dosis, ni la forma de la dosis, ni interrumpan el tratamiento sin consultar con su médico.

**Adultos:**

RESISVIR debe administrarse siempre por vía oral junto con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético, y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Pacientes adultos con tratamiento previo:

En pacientes con al menos una asociada con resistencia a darunavir mutación (V11L, V32I, L33F, I47V, 150V, 154L, 154M, T74P, L76V, I84V y L89V), se administran 600 mg de Darunavir en combinación de 100 mg de ritonavir, dos veces al día con las comidas.

Para pacientes VIH positivos que han recibido tratamiento antirretroviral se recomienda la prueba genotípica. Sin embargo, cuando no es posible hacerse, se recomienda administrar RESISVIR con ritonavir 100 mg dos veces al día.

Pacientes pediátricos:

El médico debe prestar especial atención para la selección precisa de la dosis de Darunavir, la transcripción de la orden de la medicación, la información sobre administración y la instrucción de dosificación para minimizar el riesgo de errores en la medicación, sobredosis o dosis insuficiente.

El médico debe seleccionar la dosis apropiada de darunavir coadministrado con ritonavir para cada niño en particular, en base al peso corporal (en kg), RESISVIR 600 solo se puede administrar en pacientes pediátricos con un peso mayor o igual a 40 kg. Los comprimidos de RESISVIR 600 deben tomarse con ritonavir 100 mg, dos veces por día y con los alimentos.

Pacientes de edad avanzada:

Se deben tomar precauciones en la administración y el monitoreo de darunavir en pacientes de edad avanzada que reflejan una mayor frecuencia de función hepática disminuida, y de una enfermedad concomitante, u otro tipo de terapia con fármacos

Insuficiencia hepática:

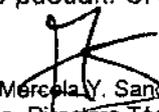
Darunavir se metaboliza por el sistema hepático. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B) no se recomienda ajuste de dosis, sin embargo, RESISVIR se debe usar con precaución en estos pacientes. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave.

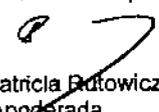
La insuficiencia hepática grave puede causar un aumento de la exposición de darunavir y un deterioro de su perfil de seguridad. Por lo tanto, no se debe usar RESISVIR en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal:

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

Se indicará a los pacientes que, si olvidan tomar una dosis de RESISVIR y/o de ritonavir y no han pasado más de 6 horas desde el momento en que debían haberla tomado, tomen la dosis prescrita de RESISVIR y ritonavir junto con algún alimento en cuanto puedan. Si advierten el olvido más de seis horas después del momento en que

  
Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

  
Dra. Patricia Butowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

debían haberla tomado, no debe tomar la dosis omitida, sino que el paciente seguirá con la pauta de administración habitual.

Este consejo se fundamenta en la semivida de 15 horas de darunavir en presencia de ritonavir y en el intervalo de administración recomendado de aproximadamente 12 horas.

### CONTRAINDICACIONES

La coadministración de RESISVIR está contraindicada con fármacos cuyo clearance depende en gran medida de CYP3A y en las que las concentraciones plasmáticas elevadas pueden producir efectos graves y/o potencialmente mortales (índice terapéutico estrecho). Estos fármacos y otros fármacos contraindicados (que pueden reducir la eficacia de Darunavir) se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Fármacos que están contraindicados con RESISVIR		
Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con RESISVIR	Comentarios clínicos
Antagonista del adrenoreceptor alpha-1	Alfuzosin	Potencial de reacciones serias y/o que amenazan la vida, tales como hipotensión
Derivados Ergot	Dihidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Metilergonovina	Se contraindica debido a las potenciales reacciones serias o que amenazan la vida, tales como toxicidad aguda por Ergot caracterizada por vasoespasmos periféricos e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Se contraindica debido a las potenciales reacciones serias o que amenazan la vida tales como arritmias cardíacas.
Neurolepticos	Pimozida	Se contraindica debido a las potenciales reacciones serias o que amenazan la vida tales como arritmias cardíacas
Sedantes/hipnóticos	Midazolam, Triazolam administrados por vía oral	Tanto el Triazolam como el Midazolam administrados por vía oral, son ampliamente metabolizados por el CYP3A. La coadministración de dichos fármacos con RESISVIR puede dar lugar a aumentos importantes en las concentraciones de dichas benzodiazepinas. Se contraindica debido al potencial de reacciones serias o que amenazan la vida, tales como aumento de la sedación o depresión respiratoria.

Farm. Marcela Y. Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

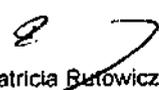
Productos herbáceos	Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	RESISVIR no debe utilizarse en forma concomitante con productos que contengan la hierba de San Juan, ya que la coadministración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida de efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.
Inhibidores de la reductasa HMG CoA	Lovastatina, Simvastatina	Potencial de reacciones serias tales como riesgo de miopatía, incluso rhabdomiólisis. Establecidas y otras Potencialmente Significativas: Se Pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis y el Régimen sobre la Base de los Estudios sobre Interacciones Farmacológicas o Interacción Predecible.
Antimicobacteriano	Rifampicina	Rifampicina es un potente inductor del metabolismo del CYP450. RESISVIR no debe ser utilizado en combinación con rifampicina, ya que puede producir significativas disminuciones en las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico de RESISVIR.
Inhibidores de PDE-5	Sildenafil para el tratamiento de hipertención arterial pulmonar	No se ha establecido la dosis segura y efectiva para el tratamiento de hipertención arterial pulmonar con RESISVIR/ritonavir. Hay un aumento potencial de eventos adversos asociado al sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope)

Debido a la necesidad de co-administrar darunavir con ritonavir, por favor referirse a la información detallada sobre las características de ritonavir para la descripción de las contraindicaciones de ritonavir.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

RESISVIR se debe co-administrar con ritonavir y con los alimentos a fin de que ejerza su efecto terapéutico. La falla en la correcta administración de RESISVIR con ritonavir y los alimentos puede ocasionar la pérdida de la eficacia deseada de darunavir. Por favor, consulte la información detallada sobre las características de ritonavir para obtener información adicional sobre las medidas precautorias.

  
 Farm. Marcela Y. Sanchez  
 Co-Directora Técnica  
 Laboratorio LKM S.A.

  
 Dra. Patricia Rutowicz  
 Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

0720



### **Hepatotoxicidad**

En estudios realizados, se reportó hepatitis inducida por drogas (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) tras la administración de darunavir coadministrado con ritonavir. Se publicó la aparición de casos de hepatitis en un 0,5% de los pacientes que recibían terapia combinada de darunavir con ritonavir. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa B o C, demostraron tener un aumento de la frecuencia de anomalías hepáticas, incluyendo serios eventos adversos hepáticos.

Se han publicado casos de lesión hepática posteriores a la comercialización de darunavir, incluyendo algunos casos fatales. Éstos por lo general ocurrieron en pacientes con VIH-1 en estado avanzado que tomaban una medicación concomitante múltiple, en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o C, y en pacientes con síndrome de reconstitución inmune. No ha podido establecerse una relación causal entre la terapia con darunavir coadministrado con ritonavir y estos episodios.

Deben realizarse estudios de laboratorio adecuados antes de iniciar una terapia con RESISVIR 600 y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Deberán incrementarse los controles de AST/ALT en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que presentan niveles elevados de transaminasas, en especial durante los primeros meses de tratamiento.

Si existe evidencia de empeoramiento de la disfunción hepática (como un aumento clínicamente significativo en las enzimas hepáticas y/o síntomas tales como fatiga, anorexia, náusea, ictericia, orina oscura, sensibilidad en el hígado, hepatomegalia) en pacientes tratados con RESISVIR 600, deberá considerarse la interrupción definitiva o transitoria del tratamiento.

### **Erupciones cutáneas**

Según estudios publicados, se han reportado reacciones severas en la piel, en algunos casos, acompañadas de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas. Además, se reportaron casos de rash de todos los grados, independientemente de la causalidad) en los pacientes tratados con darunavir. En general los casos fueron de leves a moderados, y se reportaron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, y se resolvieron continuando con el mismo. La tasa de interrupción del tratamiento debida a exantema, en pacientes que usan darunavir, fue del 0,5%.

Se pudo observar, en los resultados de los estudios publicados, que los casos de rash aparecieron principalmente en los pacientes que recibían darunavir coadministrado con ritonavir, en comparación con sujetos que eran tratados con darunavir o ritonavir únicamente. Sin embargo, el rash que fue correlacionado al consumo de darunavir ocurrió en proporciones iguales en los tres grupos. Los mismos fueron de leves a moderados y no limitaron la terapia.

El Síndrome de Stevens-Johnson ocurrió en raros casos (<0.1%). El tratamiento con darunavir debería interrumpirse si la erupción fuese muy severa. Según documentación relevada, durante la experiencia post-comercialización se reportaron con una baja frecuencia la aparición de casos de necrosis epidermal tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda.

El tratamiento de RESISVIR 600 coadministrado con ritonavir deberá discontinuarse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones severas en la piel. Estas pueden incluir, pero no están limitadas a rash severo o rash acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o de las articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis y/o eosinofilia.

  
Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

  
Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



0720

### **Alergia a las sulfamidas**

Darunavir contiene un grupo funcional sulfonamida. RESISVIR 600 se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas. Los estudios clínicos publicados de darunavir coadministrado con ritonavir, reportaron una incidencia y una severidad de erupciones cutáneas similares entre pacientes con o sin historial de alergia a las sulfamidas.

### **Interacciones farmacológicas**

Vea la Tabla 3 para conocer la lista de fármacos que están contraindicados para usar con darunavir coadministrado con ritonavir debido a reacciones adversas potencialmente mortales, interacciones significativas droga-droga o pérdida del efecto terapéutico de darunavir.

### **Diabetes Mellitus / Hiperglucemia**

Según estudios publicados, se ha evidenciado nuevos diagnósticos de diabetes mellitus o hiperglucemia o exacerbación de diabetes mellitus pre-existente durante la vigilancia post-comercialización en pacientes infectados por VIH que recibían terapia de inhibición de la proteasa. Algunos pacientes requirieron comenzar o ajustar la dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron la terapia con inhibidor de la proteasa, en algunos casos la hiperglucemia persistió. Debido a que estos eventos han sido informados voluntariamente durante la práctica clínica, no se pueden hacer cálculos sobre la frecuencia y no se han establecido las relaciones causales entre la terapia con inhibidor de la proteasa y estos eventos.

### **Hemofilia:**

En base a documentación publicada se ha evidenciado aumento del sangrado, incluyendo hemartrosis y hematomas espontáneos de la piel en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró un factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos informados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo si el tratamiento había sido discontinuado. No se ha establecido una relación causal entre la terapia con inhibidor de la proteasa y estos episodios.

### **Redistribución de Grasa:**

Según estudios publicados, en pacientes que recibían terapia antirretroviral se pudo observar redistribución/acumulación de la grasa corporal, acumulación de grasa en el área dorso-cervical (joroba de búfalo), pérdida de grasa facial y periférica, aumento de tamaño de las mamas y "aspecto cushingoide". Las consecuencias a largo plazo y el mecanismo de estos eventos se desconocen hasta el momento. No se ha establecido una relación causal.

### **Síndrome de Reconstitución Inmune:**

En base a documentación publicada al instaurar un tratamiento antirretroviral combinado, en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o latentes, y provocar situaciones clínicas graves o un agravamiento de los síntomas. Por lo general, estas reacciones han aparecido en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Algunos ejemplos de estas

Farm. Marcela Y. Sánchez  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

0720



reacciones son, reinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocytis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y realizar un tratamiento cuando se considere necesario.

Desórdenes autoinmunes tales como el padecimiento de Graves también han sido reportados ocurriendo en el ajuste de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo para el comienzo es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento.

#### **Resistencia/Resistencia Cruzada:**

Según estudios publicados, se desconoce el efecto que pueda tener la terapia con darunavir sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente. Esto se debe a que no ha sido estudiado en profundidad en pacientes tratados con darunavir coadministrado con ritonavir el potencial para la resistencia cruzada del VIH entre los inhibidores de la proteasa.

#### **Pacientes Pediátricos,**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de darunavir coadministrado con ritonavir en pacientes pediátricos de 3 a < 6 años de edad. No administrar darunavir coadministrado con ritonavir en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad en vista de la toxicidad y la mortalidad publicada en estudios realizados en ratas jóvenes con darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta los días 23 a 26 de edad.

#### **ATENCIÓN**

Se debe informar a los pacientes que Resisvir 600 no cura la infección por VIH y que pueden continuar con el desarrollo de infecciones oportunistas y otras complicaciones asociadas con la enfermedad VIH. Los efectos a largo plazo de darunavir se desconocen hasta el momento.

Se debe informar a los pacientes que actualmente no hay datos que demuestren que la terapia con darunavir pueda llegar a reducir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas.

Se debe informar a los pacientes que el observar una disminución prolongada de la concentración plasmática de ARN proveniente del VIH se ha asociado a la reducción del riesgo de progresión del SIDA y la muerte del paciente.

Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico mientras tomen RESISVIR. Se debe advertir a los pacientes que tomen darunavir coadministrado con ritonavir con la comida todos los días, según prescripción médica. El tipo de alimento ingerido no afecta la efectividad de darunavir.

RESISVIR debe administrarse con 100 mg de ritonavir en combinación con otras drogas antirretrovirales. Los pacientes no deben alterar o discontinuar la dosis de darunavir o ritonavir sin consultar a su médico.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Debido a la necesidad de la co-administración de darunavir con ritonavir, por favor remítase a la información detallada sobre las características de ritonavir para observar las reacciones adversas asociadas con el ritonavir.

Farm. Marcela Y. Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

0720



**Reacciones adversas medicamentosas a Darunavir 600mg / Ritonavir 100 mg administrado dos veces al día identificadas en los pacientes adultos con experiencia previa de tratamiento antirretroviral.**

Según estudios publicados, la mayor proporción de las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) reportadas durante el tratamiento con darunavir/ritonavir 600/100 fueron de intensidad leve.

Las RAMs de intensidad moderadas a severas (grados 2-4) más frecuentes fueron: diarrea, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, náuseas, dolor abdominal, vómitos, lipodistrofia, aumento de las enzimas hepáticas y erupción cutánea.

Las RAMs severas (grado 3-4) más frecuentes fueron lipodistrofia o enfermedades relacionadas a anomalías de laboratorio.

**Reacciones adversas serias:**

Las siguientes reacciones adversas de intensidad al menos moderada ( $\leq$ Grado 2), fueron observadas en estudios publicados, al administrar darunavir en combinación con ritonavir: dolor abdominal, hepatitis aguda, pancreatitis aguda, anorexia, astenia, diabetes mellitus, diarrea, fatiga, cefalea, aumento de enzimas hepáticas, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, síndrome de reconstitución inmune, aumento de lipoproteínas de baja densidad, náuseas, aumento de enzimas pancreáticas, rash, Síndrome de Stevens-Johnson, vómitos y lipodistrofia.

**Pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C**

Según estudios publicados, los sujetos co-infectados con el virus de hepatitis B o C tratados con darunavir, no experimentaron una mayor incidencia de eventos adversos o anomalías en la química clínica, en comparación con los sujetos tratados con darunavir que no se encontraban co-infectados, a excepción del aumento de las enzimas hepáticas. La exposición farmacocinética en los sujetos co-infectados fue comparable con la de los sujetos sin co-infección.

**Pacientes pediátricos:**

En base a documentación publicada, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

**Efectos del tratamiento antirretroviral combinado**

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado a redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes HIV positivos, que incluye pérdida de la grasa subcutánea facial y periférica, aumento de la grasa visceral e intra-abdominal, hipertrofia de mamas y acumulación de grasa dorso-cervical (joroba de búfalo)

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

En los pacientes infectados con HIV con inmunodeficiencia severa al momento del inicio del tratamiento antirretroviral combinado, puede ocurrir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (síndrome de reconstitución inmune). Desórdenes autoinmunes tales como el padecimiento de Graves también han sido reportados en el contexto del síndrome de reconstitución inmune.

Ha habido reportes de sangrado espontáneo de pacientes hemofílicos que reciben inhibidores de proteasa.

Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

0720



Con el uso de los inhibidores de proteasa de HIV se ha reportado aumento de la CPK, mialgia, miositis y raramente rabdomiolisis, particularmente con el uso combinado con ITRNs.

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

#### Potencial de RESISVIR para afectar otros fármacos

Darunavir co-administrado con ritonavir es un inhibidor del CYP3A y del CYP2D6. La co-administración de darunavir y ritonavir con fármacos que son primariamente metabolizados por el CYP3A y el CYP2D6 puede resultar en concentraciones plasmáticas incrementadas de tales fármacos, las cuales pueden aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos.

#### Potencial de otros fármacos para afectar al Darunavir

Tanto el Darunavir como el ritonavir son metabolizados por el CYP3A. Es de esperar que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A incrementen el *clearance* del darunavir y del ritonavir, resultando en concentraciones plasmáticas disminuidas de darunavir y ritonavir. La co-administración de darunavir y ritonavir con otros fármacos que inhiben el CYP3A puede disminuir el *clearance* de darunavir y ritonavir, resultando en concentraciones plasmáticas incrementadas de darunavir y ritonavir.

#### Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

La Tabla 3 proporciona las dosis recomendadas resultantes de las interacciones farmacológicas con darunavir. Estas recomendaciones se basan en los estudios de interacciones farmacológicas o bien en las interacciones predecibles debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial de eventos adversos serios o pérdida de eficacia.

**Tabla 3: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: Pueden recomendarse alteraciones en el régimen de dosis en base a los estudios sobre interacciones farmacológicas o interacciones predecibles.**

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de Darunavir o sobre el fármaco concomitante	Comentario clínico
<b>Antes antivirales-VIH: Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa</b>		
Didanosina	↔ darunavir ↔ didanosina	La didanosina se debe administrar una hora antes o dos horas después de la administración de darunavir (que se administra con los alimentos)
<b>Agentes antivirales-HIV: Inhibidores de la Proteasa del VIH</b>		
Indinavir (El régimen de referencia para el indinavir fue indinavir/ritonavir; 800/100 mg dos veces al día)	↑ darunavir ↑ indinavir	La dosis apropiada de indinavir en combinación con darunavir no ha sido establecida.
Lopinavir /ritonavir	↓ darunavir ↔ lopinavir	Las dosis apropiadas de la combinación no han sido establecidas. Por lo tanto, no se recomienda coadministrar lopinavir/ritonavir y darunavir, con o sin dosis adicionales de ritonavir.

Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

0720



Saquinavir	↓ darunavir ↔ saquinavir	Las dosis apropiadas de la combinación no han sido establecidas. Por lo tanto, no se recomienda coadministrar saquinavir y darunavir, con o sin dosis adicionales de ritonavir.
<b>Agentes Antivirales-VIH: Antagonistas co-receptor CCR5</b>		
Maraviroc	↑ maraviroc	Las concentraciones de maraviroc se incrementan cuando se co-administra con Darunavir/ritonavir. La dosis de maraviroc debería ser 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con DARUNAVIR con dosis bajas de ritonavir
<b>Otros agentes</b>		
<b>Antiarrítmicos:</b> bepridil, lidocaina (sistémica), quinidina, amiodarona, quinidina, propafenona digoxina	↑ antiarrítmicos ↑ digoxina	Las concentraciones de estos fármacos pueden aumentarse cuando se coadminstran con darunavir Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica, si está disponible, para los antiarrítmicos cuando se coadminstran con darunavir Se recomienda prescribir inicialmente la dosis más baja de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deberían ser monitoreadas y utilizadas para la titulación de la dosis de digoxina, a fin de obtener el efecto clínico deseado.
<b>Anticoagulante:</b> warfarina	↓ warfarina ↔ darunavir	Las concentraciones de warfarina se reducen cuando se coadministra con darunavir. Se recomienda monitorear el cociente internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) cuando la warfarina se combina con darunavir
<b>Anticonvulsivante:</b> carbamazepina	↔ darunavir ↑ carbamazepina	No es necesario ajustar la dosis de darunavir/ritonavir o carbamazepina al iniciar la coadministración de darunavir/ritonavir y carbamazepina. Se recomienda realizar un monitoreo clínico de las concentraciones de carbamazepina, y titular la dosis para lograr la respuesta clínica deseada.
<b>Anticonvulsivante:</b> fenobarbital, fenoína	↔ darunavir ↓ fenitoína ↓ fenobarbital	La coadministración de darunavir puede causar disminuciones en las concentraciones de fenitoína y fenobarbital en estado estacionario. Se recomienda monitorear los niveles de fenitoína y fenobarbital cuando se coadminstran con darunavir
<b>Antidepresivo:</b> trazodone, desipramina	↑ trazodone ↑ desipramina	El uso concomitante de trazodone o desipramina y darunavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de trazodone o de desipramina, provocando eventos adversos tales como náuseas, mareos, hipotensión, y síncope. Si trazodone o desipramina se utilizan con darunavir, la combinación debería utilizarse con precaución y administrarse una dosis más baja de trazodone o desipramina.

Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

<b>Antiféccioso:</b> claritromicina	↔ darunavir ↑ claritromicina	No se requiere ajuste de dosis de darunavir y claritromicina para los pacientes con la funci3n renal normal. Para los pacientes con trastornos renales, deber3n considerarse los siguientes ajustes de dosis: • Para los sujetos con CLcr de 30-60 mL/min, la dosis de claritromicina se debe reducir en 50%. • Para los sujetos con CLcr < 30 mL/min, la dosis de claritromicina se debe reducir en un 75%.
<b>Antiféngicos:</b> ketoconazol, itraconazol, voriconazol	↑ ketoconazol ↑ darunavir ↑ itraconazol (no estudiado) ↓ voriconazol (no estudiado)	Ketoconazol e itraconazol son potentes inhibidores, as3 como tambi3n substratos del CYP3A. El uso sist3mico concomitante de ketoconazol, itraconazol, y darunavir/ritonavir puede aumentar la concentraci3n plasm3tica de darunavir. Las concentraciones plasm3ticas de ketoconazol o itraconazol pueden aumentar en presencia de darunavir/ritonavir. Cuando se requiera la coadministraci3n, la dosis diaria de ketoconazol or itraconazol no deber3a exceder los 200 mg. Las concentraciones plasm3ticas de voriconazol pueden disminuir en presencia de darunavir/ritonavir. No se debe administrar voriconazol a pacientes que reciben darunavir/ritonavir, a menos que la evaluaci3n de la relaci3n riesgo/ benefici justifique su uso.
<b>Anti-gota:</b> Colchicina	↑ Colchicina	Si se requiere administrar RESISVIR coadministrado con dosis bajas de ritonavir en pacientes con funci3n renal o hep3tica normal se recomienda una reducci3n de la dosis de colchicina o interrupci3n del tratamiento con colchicina. No se debe administrar colchicina con RESISVIR coadministrado con dosis bajas de ritonavir en pacientes con insuficiencia renal o hep3tica. Tratamiento de gota - co-administraci3n de colchicina en pacientes que reciben darunavir/ritonavir: 0,6 mg x 1 dosis, seguida por 0,3 mg 1 hora m3s tarde. El curso del tratamiento debe repetirse no antes de 3 d3as. Profilaxis de ataques de gota co-administraci3n de colchicina en pacientes que reciben darunavir/ritonavir: Dosis recomendada de 0,3 mg por d3a o cada dos d3as. Tratamiento de fiebre mediterr3nea familiar co-administraci3n de colchicina en pacientes que reciben darunavir / ritonavir: Dosis diaria m3xima de 0,6 mg (puede darse como 0,3 mg dos veces al d3a. Pacientes con da3o renal o hep3tico no debe administrarse colchicina con darunavir/ritonavir.
<b>Antimalaria:</b> Artemetero/Lumefantrina	↓ Artemetero ↓ Dihidroartemisinina ↑ Lumefantrina ↔ darunavir	La combinaci3n de Darunavir y artemetero / lumefantrina se puede utilizar sin ajuste de dosis. Sin embargo, la combinaci3n debe utilizarse con precauci3n, ya que una mayor exposici3n lumefantrina puede aumentar el riesgo de prolongaci3n del Intervalo QT.
<b>Antimicobacteriano:</b> rifabutina El r3gimen de referencia para la rifabutina fue de 300 mg una vez al d3a.	↑ darunavir ↑ rifabutina ↑ 25-O-desacetilrifabutina	Se recomienda una reducci3n en la dosis de rifabutina de al menos un 75% de la dosis recomendada (es decir, una dosis m3xima de 150 mg d3a por medio, una vez al d3a), y que se vigile cl3nicamente a los pacientes que reciben esta combinaci3n de f3rmacos. Puede ser necesaria una reducci3n adicional de la dosis de rifabutina antes indicada.

  
 Farm. Marcela Y. Sanchez  
 Co-Directora T3cnica  
 Laboratorio LKM S.A.

  
 Dra. Patricia Rutowicz  
 Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

<b>Antivirales de acción directa para Virus de Hepatitis C (HCV):</b> Inhibidores de proteasa NS3-4 <sup>a</sup> Telaprevir Boceprevir	↓ telaprevir ↓ darunavir/ritonavir ↓ boceprevir	En el estudio intervencional entre Darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día) y telaprevir (750 mg cada 8 horas), la exposición a darunavir se redujo en un 40% y la exposición a telaprevir se redujo en un 35%. No se recomienda co-administrar Darunavir/ritonavir con telaprevir. En un estudio de interacción entre Darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día) y boceprevir (800 mg tres veces al día), la exposición a darunavir se redujo en un 44% y boceprevir en un 32%. No se recomienda coadministrar Darunavir/ritonavir con boceprevir.
<b>β-Bloqueantes:</b> metoprolol, timolol	↑ beta-bloqueantes	Se debe tener precaución y se recomienda la vigilancia clínica de los pacientes. Puede ser necesaria una reducción de la dosis cuando estos fármacos se coadministran con darunavir
<b>Benzodiazepinas:</b> midazolam administrado por vía parenteral	↑ midazolam	El uso concomitante de midazolam parenteral con darunavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. La coadministración debería llevarse a cabo en un ambiente que garantice la adecuada vigilancia clínica y el control médico apropiado en caso de que ocurra depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Podría considerarse la reducción de la dosis de midazolam, especialmente cuando se administra más de una dosis única. La coadministración de midazolam oral con darunavir está <b>CONTRAINDICADA</b> .
<b>Bloqueantes del canal del calcio:</b> felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ bloqueantes del canal del calcio	Las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes del canal del calcio (por ejemplo: felodipina, nifedipina, nicardipina) pueden aumentar cuando se coadministran con darunavir. Se debe tener precaución y se recomienda la vigilancia clínica de los pacientes.
<b>Corticosteroide: Sistémico:</b> Dexametasona	↓ darunavir	La dexametasona sistémica induce al CYP3A y por ende puede reducir las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede producir la pérdida del efecto terapéutico de darunavir
<b>Corticosteroide: Inhalados por vía nasal:</b> propionato de fluticasona	↑ propionato de fluticasona	El uso concomitante del propionato de fluticasona inhalado por vía nasal y darunavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del propionato de fluticasona. Deberían considerarse posibles alternativas, en especial para su uso a largo plazo.
<b>Antagonista de los receptores de la Endotelina</b> Bosentan	↑ bosentan	Co-administración de bosentan en pacientes que reciben Darunavir/Ritonavir: En pacientes que están recibiendo Darunavir/Ritonavir por al menos 10 días, comenzar bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio basado en la tolerabilidad individual. Co-administración de Darunavir/Ritonavir en pacientes que reciben bosentan: Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas antes de iniciar Darunavir/Ritonavir. Después de al menos 10 días de haber iniciado el tratamiento reanudar bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio.

  
 Farm. Marcela Y. Sanchez  
 Co-Directora Técnica  
 Laboratorio LKM S.A.

  
 Dra. Patricia Rutowicz  
 Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.



<b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:</b> pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina	↑ pravastatina ↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Use la dosis más baja posible de atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina, con monitoreo cuidadoso, o considere el uso de otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa, tal como la fluvastatina, en combinación con darunavir
<b>Inmunosupresores:</b> ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	↑ inmunosupresores	Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus, pueden aumentar cuando son coadministrados con darunavir. Se recomienda monitorear la concentración terapéutica del agente inmunosupresor cuando se coadministra con darunavir.
<b>Agonista beta inhalado:</b> Salmeterol	↓ Salmeterol	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol y RESISVIR coadministrado con dosis bajas de ritonavir. La combinación puede resultar en un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el salmeterol, incluida la prolongación QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
<b>Analgésicos narcóticos / Tratamiento de dependencia opioide</b> metadona Buprenorfina Buprenorfina/Naloxona	↓ metadona ↔ Buprenorfina, naloxona ↑ Norbuorenorfina (metabolito)	No se requiere ajuste de dosis de metadona cuando se inicia la coadministración de Darunavir/Ritonavir. Sin embargo, se recomienda el monitoreo clínico ya que puede ser necesario que la terapia de mantenimiento de metadona sea ajustada en algunos pacientes. La exposición a la Buprenorfina o Buprenorfina, naloxona no es afectada cuando se co-administra con Darunavir/Ritonavir. Se recomienda monitoreo clínico cuando ambos son administrados simultáneamente.
<b>Neurolépticos:</b> risperidona, tioridazina	↑ neurolépticos	Puede ser necesaria la reducción de la dosis cuando estos fármacos se coadministran con darunavir
<b>Anticonceptivos orales / estrógenos:</b> etinilestradiol, noretindrona	↓ etinilestradiol ↓ noretindrona	Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol se reducen como consecuencia de la inducción de su metabolismo por el ritonavir. Se recomienda utilizar métodos alternativos de anticonceptivos no hormonales.
<b>Inhibidores de la PDE-5:</b> sildenafil, vardenafil, tadalafil	↑ Inhibidores de la PDE-5	El sildenafil administrado en una dosis única que no exceda los 25 mg cada 48 horas, el vardenafil en una dosis única que no exceda los 2,5 mg cada 72 horas, o el tadalafil en una dosis única que no exceda los 10 mg cada 72 mg, pueden ser utilizados en forma concomitante con darunavir pero monitoreando cuidadosamente los posibles eventos adversos asociados con los inhibidores de la PDE-5.

  
 Farm. Marcela Y. Sanchez  
 Co- Directora Técnica  
 Laboratorio LKM S.A.

  
 Dra. Patricia Rutowicz  
 Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

<b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs):</b> sertralina, paroxetina	↔ darunavir ↓ sertralina ↓ paroxetina	Si se coadministra sertralina o paroxetina con darunavir el enfoque recomendado es un cuidadoso ajuste de la dosis del SSRI sobre la base de una evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo. Asimismo, los pacientes con una dosis estable de sertralina o paroxetina que comiencen el tratamiento con darunavir, deben ser monitoreados para determinar la respuesta al antidepresivo.
--	---	---

**Otros inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTIs):** De acuerdo con las diversas vías de eliminación de los otros NRTIs (zidovudina, zalcitabina, emtricitabina, estavudina, lamivudina y abacavir) que se excretan por vía renal principalmente, no se esperan interacciones medicamentosas para estas drogas y darunavir.

**Otros inhibidores de la proteasa (PIs):** Aún no se ha estudiado la coadministración de darunavir con otros inhibidores de la proteasa fuera de lopinavir/ritonavir, saquinavir, atazanavir, e indinavir. Por lo tanto, no se recomienda dicha coadministración.

### Embarazo

Embarazo categoría C: darunavir sólo debe usarse en el embarazo, si el beneficio potencial justifica el posible riesgo. No se han realizado estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción conducidos con darunavir no mostraron embriotoxicidad ni teratogenicidad en ratones, ratas y conejos. Sin embargo, dada la biodisponibilidad limitada al darunavir y/o las limitaciones de la dosificación, las exposiciones plasmáticas en animales (basadas en los valores del AUC) fueron de aproximadamente un 50% (en ratones y ratas) y un 5% (en conejos) respecto de los valores obtenidos en seres humanos con la dosis recomendada reforzada con ritonavir.

En el estudio de desarrollo pre y postnatal de las ratas, se observó un aumento en el peso corporal de las crías cuando el darunavir se administró en forma individual o en combinación con ritonavir durante la lactancia. Esto se debió a la exposición de las crías a sustancias medicinales a través de la leche. El desarrollo sexual, la fertilidad o la actividad de apareamiento de las crías no se vieron afectados por el tratamiento materno con darunavir administrado tanto en forma individual o en combinación con ritonavir. Las exposiciones plasmáticas máximas alcanzadas en las ratas fueron de aproximadamente un 50% respecto de los valores obtenidos en seres humanos con la dosis recomendada reforzada con ritonavir.

En los estudios de toxicidad juvenil en ratas directamente tratadas con darunavir, las muertes se produjeron entre los días 5 y 11 post-nacimiento, a niveles de exposición en plasma que oscilaron entre el 0,1 y el 1,0 en relación con los niveles de exposición en los seres humanos. En un estudio toxicológico de 4 semanas de duración realizado con ratas, cuando las dosis se iniciaron en el día 23 posterior al nacimiento (equivalente a los 2 – 3 años de edad en los seres humanos), no se registraron muertes con una exposición plasmática (en combinación con ritonavir) de 0,1 en relación con los niveles de exposición plasmática entre seres humanos.

### Lactancia

**Para evitar el riesgo de la transmisión postnatal del VIH, los Centros de Control y Prevención de la Enfermedad recomiendan que las madres infectadas con VIH**

Farm. Marcela A. Sanchez  
 Co- Directora Técnica  
 Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
 Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

0720



**no amamenten a sus hijos.** Si bien se desconoce si darunavir se excreta en la leche materna, los estudios en ratas han demostrado que darunavir es excretado en la leche de las ratas durante la lactancia. Debido tanto al potencial para la transmisión del VIH como al potencial para eventos adversos serios en los lactantes, **se debe instruir a las madres para que no amamenten si se encuentran recibiendo darunavir**

#### **Pacientes pediátricos**

Darunavir no debe ser utilizado en pacientes pediátricos de menos de 3 años de edad, dada la toxicidad y mortalidad observadas en ratas jóvenes tratadas con duranavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta 23 a 26 días de vida.

Tanto la farmacocinética como la seguridad, tolerabilidad, y eficacia de darunavir en pacientes pediátricos de in 3 a < 6 años de edad aún no han sido establecidas.

No administre dosis diarias únicas de darunavir a pacientes pediátricos. La seguridad, el perfil farmacocinético, y las respuestas virológicas e inmunológicas de darunavir fueron evaluados en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 con experiencia previa en terapia antirretroviral, de 6 < 18 años de edad, y con un peso corporal de al menos 44 lbs (20 kg).

#### **Pacientes de edad avanzada**

Los estudios clínicos publicados de darunavir no incluyeron la cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años de edad para poder determinar si respondían al tratamiento de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

En general, se deben tomar precauciones en la administración y el monitoreo de darunavir en pacientes de edad avanzada, que padecen con mayor frecuencia una función hepática disminuida, y/o una enfermedad concomitante, u otro tipo de terapia con fármacos.

#### **Insuficiencia hepática**

No será necesario ajustar la dosis de darunavir en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No hay datos farmacocinéticos ni de seguridad disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto no se debe usar darunavir en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### **Insuficiencia renal**

Un análisis farmacocinético de la población demostró que la farmacocinética de darunavir no se vio significativamente afectada en los sujetos infectados por el VIH con deterioro renal moderado (CrCL entre 30-60 mL/min, n=20). No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes infectados con VIH-1 con deterioro renal severo o con insuficiencia renal terminal; sin embargo, debido a que se encuentra limitado el *clearance* renal de darunavir, no se espera una disminución en el *clearance* corporal total en pacientes con deterioro hepático. Debido a que darunavir y ritonavir se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es probable que sean removidos significativamente mediante hemodiálisis peritoneal.

### **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD**

#### **Carcinogénesis y Mutagénesis**

Según estudios publicados se evaluó el potencial carcinogénico del darunavir mediante administración oral por gavage a ratones y ratas durante 104 ~~semanas~~ <sup>semanas</sup>. Se

Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



administraron dosis diarias de 150, 450 y 1000 mg/kg a los ratones y de 50, 150 y 500 mg/kg a las ratas. Se observaron aumentos relacionados con la dosis en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares en los machos y las hembras de ambas especies.

Se observaron adenomas de las células foliculares de la tiroides en ratas machos. Se considera que los hallazgos hepatocelulares en roedores tienen relevancia limitada para los seres humanos. La administración repetida del darunavir a ratas causó inducción de las enzimas microsomales hepáticas y aumento de la eliminación de la hormona tiroidea, lo cual predispone a las ratas, pero no a los seres humanos, al desarrollo de neoplasias tiroideas. A las dosis más altas examinadas, las exposiciones sistémicas (con base en el ABC) al darunavir estuvieron entre 0,4- y 0,7-veces (ratones) y 0,7- y 1-veces (ratas), con respecto a las observadas en seres humanos a las dosis terapéuticas recomendadas (600/100 mg dos veces al día o 800/100 mg una vez al día).

El darunavir no fue mutagénico ni genotóxico en una batería de determinaciones in vitro e in vivo que incluyó mutación bacteriana inversa (Ames), aberración cromosómica en linfocitos humanos y prueba de micronúcleos in vivo en ratones.

#### **Deterioro de la fertilidad**

Darunavir no afectó la fertilidad ni el desarrollo embrionario temprano en ratas; tampoco mostró potencial teratogénico en ratones (en presencia ni en ausencia de ritonavir), ratas y conejos.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

**No hay un antídoto específico para la sobredosis de DARUNAVIR. El tratamiento de la sobredosis de RESISVIR** consiste en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de los parámetros vitales y observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, la eliminación del principio activo no absorbido podrá conseguirse con emesis o lavado gástrico. También puede emplearse el carbón activado para facilitar la eliminación del principio activo no absorbido. Puesto que darunavir se une en gran medida a las proteínas, es poco probable que la diálisis permita la eliminación de cantidades significativas del principio activo.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

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

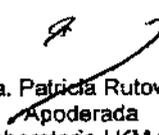
#### **Conservación:**

Conservar en su envase original a temperaturas ambiente entre 15°C y 30°C.

#### **Presentación:**

RESISVIR 600: Envases conteniendo por 60, 120 y 240 comprimidos recubiertos.

  
Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

  
Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

0720



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

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

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO LKM S.A.**

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico MN 12516

Elaboración: Galicia 2652/64/66, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,  
Argentina

**"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"**

**Fecha de revisión última ".../.../..."**

  
Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

  
Dra. Patricia Rutowicz  
Aptoderada  
Laboratorio LKM S.A.

0720



**PROYECTO DE ESTUCHE**  
**RESISVIR 600**  
**DARUNAVIR 600 mg**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**  
**USO ORAL**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**Formula cualicuantitativa****Cada comprimido recubierto contiene:**

DARUNAVIR (como etanolato 650,46 mg)	600,00 mg
Povidona K30	18,00 mg
Celulosa microcristalina PH101	292,49 mg
Fosfato dicálcico dihidrato	230,75 mg
Crospovidona	62,50 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	11,24 mg
Estearato de Magnesio	9,56 mg
Opadry Blanco HP II 85F 28751	24,63 mg
Laca Aluminica FD&C Yellow N°6	0,87 mg

**Posología y modo de uso:** ver prospecto adjunto**Presentación:** 1 frasco con 60 comprimidos recubiertos.**Conservar en su envase original a temperaturas ambiente entre 15°C y 30°C.**

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

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO****MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Lote Nro.:

Vencimiento:

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**  
**CERTIFICADO N°:**

Farm. Marcela Y. Sanchez  
 Co- Directora Técnica  
 Laboratorio LKM S.A.

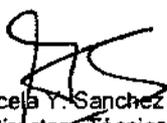
Dra. Patricia Rutowicz  
 Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

0720



**LABORATORIO LKM S.A.**  
Artilleros 2438 (C1428AUN)  
Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico MN 12516  
*Elaboración: Galicia 2652/64/66, CABA*

Nota: igual texto para presentación por 120 y 240 comprimidos recubiertos.

  
Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

  
Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

0720



**PROYECTO DE ROTULO**

**RESISVIR 600**

DARUNAVIR 600 mg

Comprimidos recubiertos

USO ORAL

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

DARUNAVIR (como etanolato 650,46 mg)	600,00 mg
Povidona K30	18,00 mg
Celulosa microcristalina PH101	292,49 mg
Fosfato dicálcico dihidrato	230,75 mg
Crospovidona	62,50 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	11,24 mg
Estearato de Magnesio	9,56 mg
Opadry Blanco HP II 85F 28751	24,63 mg
Laca Aluminica FD&C Yellow N°6	0,87 mg

**Contenido:** 60 comprimidos recubiertos.

**POSOLÓGIA:** Ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperaturas ambiente entre 15°C y 30°C.

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

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Lote Nro.:

Vencimiento:

Farm. Marcela V. Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

0720



**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO LKM S.A.**  
Artilleros 2438 (C1428AUN)  
Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico MN 12516  
*Elaboración: Galicia 2652/64/66, CABA*

Nota: igual texto para presentación por 120 y 240 comprimidos recubiertos.

  
Farm. Marcela Y. Sanchez  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

  
Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-004209-09-5

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~0720~~ y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: RESISVIR.

Nombre/s genérico/s: DARUNAVIR.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES – AV CORDOBA 4694, CABA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: RESISVIR 600.

Clasificación ATC: J05AE10.

Indicación/es autorizada/s: COADMINISTRADO CON 100 mg DE RITONAVIR, Y



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH-1).

Concentración/es: 650.46 mg de DARUNAVIR ETANOLATO (equivalente a 600 mg de Darunavir).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DARUNAVIR ETANOLATO 650.46 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.56 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 11.24 mg, POVIDONA K 30 18 mg, CROSPOLIDONA 62.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 292.49 mg, FOSFATO DICALCICO DIHIDRATO 230.75 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 24.63 mg, LACA YELLOW SUNSET FCF (FD Y C Nº6) 0.87 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD CON TAPA.

Presentación: ENVASES QUE CONTIENEN 60, 120 Y 240 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 60, 120 Y 240 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C; CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

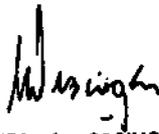


*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° **57357**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 24 ENE 2014 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **0720**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.