



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

DISPOSICIÓN N° 3276

BUENOS AIRES, 03 JUN 2013

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-013402-12-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

5. Que el producto a registrar no se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de ninguno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que del mismo no existen producto/s similar/es inscripto/s en la República Argentina,

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



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

DISPOSICIÓN N.º 3276

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que: a) El producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, b) El producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, c) El establecimiento declarado demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que por tratarse de una especialidad medicinal que contiene la asociación DARUNAVIR 600 MG - RITONAVIR 100 MG, la cual no se comercializa como tal en nuestro país o en países que componen el ANEXO I del Decreto 150/92, se ratifica el encuadre en el Artículo 5º del mencionado Decreto para el registro del producto referente.

Que señala la DEM que los principios activos DARUNAVIR y RITONAVIR, como monodrogas o formando parte de otras asociaciones, se encuentran presentes en productos ya registrados en nuestro país y otros pertenecientes al Anexo I del Decreto 150/92, en concentraciones y formas farmacéuticas similares, los cuales son comercializados con un cociente riesgo beneficio aceptable.



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

DISPOSICIÓN N° 3276

Que la DEM señala que a fojas 378 consta el informe de aceptación de resultados del estudio denominado "Estudio de Biodisponibilidad comparada de Darunavir en presencia de Ritonavir en sujetos voluntarios sanos" Protocolo 0212, Versión 2.0 del 15 de Mayo de 2012, presentado por expediente 1-47-4923-13-2.

Que en las Guías para Registro de Productos Medicinales conteniendo Asociaciones a Dosis Fijas (Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products - World Health Organization Technical Report Series, N° 929, 2005), se señala que "el desarrollo de asociaciones a dosis fijas (ADF) ha devenido progresivamente importante desde una perspectiva de Salud Pública", ya que "las ADF presentan ventajas cuando una combinación particular de (principios) activos en dosis fijas ha mostrado ser segura y eficaz y cuando todos los activos contribuyen al efecto terapéutico global".

Que entre las ventajas de las ADF contempladas en las Guías está la "indicación de sustitución" o simplificación del tratamiento, al disminuir el número de unidades para cada dosis individual a ser administrada, lo que simplifica el tratamiento y puede mejorar el cumplimiento del mismo por parte del paciente.

Que la mencionada Dirección informa que el laboratorio a fojas 134-135 cita las Guías de la Sociedad Argentina de Infectología, de EEUU, de Brasil y de la OMS donde esta asociación se recomienda para el tratamiento del HIV.

Que la combinación Darunavir mas Ritonavir constituye un tratamiento aprobado para pacientes con HIV y el uso de esta combinación esta aprobada desde



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

DISPOSICIÓN N° 3276

6 años, dado que Darunavir se aprobó en Estados Unidos en 2006, mientras que Ritonavir tiene muchos más años en el mercado y que desde la primera aprobación de esta droga (Darunavir) la misma fue hecha en forma combinada con su potenciador farmacocinético Ritonavir.

Que los antecedentes bibliográficos de DARUNAVIR y RITONAVIR han dado origen a las consideraciones de seguridad que se encuentran en los textos de los prospectos aceptados.

Que por expediente 1-47-218-13-2 el laboratorio presentó una copia del Plan de Gestión de Riesgos para su evaluación por el Departamento de Farmacovigilancia.

Que finalmente la citada Dirección considera aceptable la aprobación como especialidad medicinal del producto VIRONTAR / DARUNAVIR 600 MG - RITONAVIR 100 MG forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y CONDICION DE VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, con la posología recomendada de "Adultos: 1 comprimido dos veces al día" y con los rótulos (fs. 439) y prospectos (fs. 433 A 438 y 440 A 468) acordados presentados, ya que cumple con los requisitos de seguridad y eficacia compatible con un artículo 5° del Decreto 150/92.

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.



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

DISPOSICIÓN N° 3276

Que la Dirección 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 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR 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 VIRONTAR y nombre/s genérico/s DARUNAVIR - RITONAVIR, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.4., por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.; con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



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

DISPOSICIÓN N°
3 2 7 6

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 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 y presentar el Plan de Gestión de Riesgo, el cual deberá ser aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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.



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

DISPOSICIÓN N° 3276

ARTICULO 7º - Establécese que la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese 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 al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-013402-12-6

DISPOSICIÓN N°: **3276**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT

Nº: 3276

Nombre comercial: VIRONTAR.

Nombre/s genérico/s: DARUNAVIR – RITONAVIR.

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Industria: ARGENTINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: LABORATORIOS
VICROFER S.R.L. y LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.

Domicilio del establecimiento elaborador: SANTA ROSA Nº 3676, VICTORIA,
PARTIDO DE SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES y VIRGILIO Nº
844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Nombre o razón social de los establecimientos acondicionadores primario y
secundario: LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., LABORATORIOS VICROFER
S.R.L. y LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.

Domicilio de los establecimientos acondicionadores primario y secundario: CALLE
3 Nº 517/519, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES,
SANTA ROSA Nº 3676, VICTORIA, PARTIDO DE SAN FERNANDO, PROVINCIA DE
BUENOS AIRES y VIRGILIO Nº 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.



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

3276

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ELCANO N° 4924/40
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VIRONTAR.

Clasificación ATC: J05AR.

Indicación/es autorizada/s: COADMINISTRADO CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH-1).

Concentración/es: 100 mg DE RITONAVIR, 600 mg DE DARUNAVIR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RITONAVIR 100 mg, DARUNAVIR 600 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 15 mg, TALCO 14.1 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7.5 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2 mg, POLIETILENGLICOL 8000 3.6 mg, CROSPVIDONA 70 mg, HIPROMELOSA 13.2 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 200 MG, INDIGOTINA LACA 0.07 mg, CROSPVIDONA MICRONIZADA (POLYPLASDONE) 25 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 200 242.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO MICRONIZADA 6.43 mg, COPOVIDONA 40 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



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

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C NO CONGELAR NI
FREEZAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **3276**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3276

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VIRONTAR
DARUNAVIR 600 mg
RITONAVIR 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula cualicuantitativa

Darunavir 600 mg. Ritonavir 100 mg.

Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina PH 200, crospovidona, crospovidona micronizada, copovidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, alcohol etílico 96%, agua purificada, hipromelosa 2910/5, polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio, lactosa monohidrato micronizada, laca indigotina E132 (33%), Óxido de hierro amarillo

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

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

- Es alérgico a cualquiera de las drogas que componen este medicamento: darunavir y ritonavir.
- Tiene problemas en el hígado, incluyendo hepatitis B o hepatitis C
- Es alérgico a los medicamentos que tengan sulfas
- 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 amamantando o planea amamantar. No amamante. Se desconoce si Virontar puede pasar a su bebé en la leche del pecho materno y si eso puede dañar a su bebé. Asimismo, las madres que tienen HIV-1 no deben amamantar porque el virus HIV-1 puede pasar al bebe en la leche materna.

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

Consulte especialmente a su médico si Ud. toma:

- Otros medicamentos para tratar el HIV
- Alfuzocina
- Anticonceptivos basados en estrógenos (para control de la natalidad). Virontar puede reducir la efectividad de los anticonceptivos. Debe tomar precauciones adicionales para control de la natalidad tales como el uso de preservativo.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 13.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

- Medicamentos para calmar los dolores como tramadol, propoxifeno o meperidina
- Medicamentos para tratar el abuso de alcohol como disulfiram.
- Medicamentos para su corazón como disopiramida, mexiletin, bepridil, lidocaína, quinidina, amiodarona, digoxina, flecainida, propafenona
- Warfarina, rivaroxaban
- Medicamentos para el tratamiento de convulsiones como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, divalproex, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína
- Cisaprida
- Medicamentos para las infecciones como claritromicina, rifabutina, rifampina, atovacuna, quinina o metronidazol.
- Medicamentos para las infecciones con hongos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol
- Colchicina
- Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina
- Hierba de San Juan
- Medicamentos usados para tratar la presión arterial, ataques cardíacos, insuficiencia cardíaca o para disminuir la presión en el ojo como metoprolol, timolol
- Midazolam oral o por inyección, triazolam
- Medicamentos para la enfermedad cardíaca como felodipina, nifedipina, diltiazem, nicardipina, verapamilo
- Esteroides como dexametasona, fluticasona, budenosina o prednisona
- Bosentan
- Medicamentos que bajan el colesterol: Lovastatina, simvastatina
- Medicamentos para tratar la hepatitis C crónica como boceprevir, telaprevir
- Medicamentos para el colesterol como pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina
- Medicamentos para prevenir la falla en el trasplante de órganos como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
- Medicamentos para enfermedad pulmonar como teofilina y salmeterol
- Medicamentos narcóticos como metadona, buprenorfina, buprenorfina/naloxona, fentanilo.
- Medicamentos para tratar la esquizofrenia como risperidona, tioridazina
- Medicamentos para tratar la disfunción eréctil o hipotensión pulmonar como avanafil, sildenafil, vardenafil, tadalafil
- Medicamentos para tratar la ansiedad, depresión o trastorno de pánico como sertralina, paroxetina, buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, nefazodona, bupropion, desipramina, trazadona, fluoxetina, amitriptilina, nortriptilina.
- Medicamentos para las náuseas y vómitos como dronabinol o perfenazina.
- Medicamentos para el cáncer como Dasatinib, nilotinib, vincristina o vinblastina.
- Medicamentos para tratar la malaria como artemeter, lumefantrina
- Pimozida
- Metánfetamina

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Ej. Zini
Apodcada

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

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

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

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

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Tome Virontar cada día exactamente como lo prescribió su médico.

No cambie su dosis de Virontar, no deje el tratamiento sin hablar primero con su médico.

Tome Virontar junto con la comida.

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

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

¿Qué hacer si se olvida una dosis?

Para las personas que toman Virontar una vez al día

- Si Ud. se olvida una dosis de Virontar y transcurrieron menos de 12 horas, tome su dosis olvidada de Virontar inmediatamente. Luego tome su próxima dosis de Virontar en el momento programado.
- Si Ud. se olvida una dosis de Virontar y transcurrieron más de 12 horas, espere y luego tome la dosis siguiente en el momento programado

Para las personas que toman Virontar dos veces al día

- Si Ud. se olvida una dosis de Virontar y transcurrieron menos de 6 horas, tome su dosis olvidada de Virontar inmediatamente. Luego tome su próxima dosis de Virontar en el momento programado.
- Si Ud. se olvida una dosis de Virontar y transcurrieron más de 6 horas, espere y luego tome la dosis siguiente en el momento programado

Si Ud. se olvida una dosis de Virontar, no duplique la próxima dosis. No tome ni más ni menos que la dosis prescrita de Virontar en cada momento.

MODO DE CONSERVACION

Mantenga el envase bien cerrado, a una temperatura no superior a 30°C, en un lugar seco. No lo guarde en la heladera ni en el freezer. No tome los medicamentos si están vencidos.

EFFECTOS INDESEABLES

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

Problemas hepáticos. Algunas personas han desarrollado problemas hepáticos que pueden ser amenazantes para la vida. Su médico debe pedirle que se haga análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Virontar. Si Ud. tiene hepatitis B o C crónico, su médico debe controlar sus análisis de sangre con más frecuencia porque tiene una probabilidad aumentada de desarrollar problemas hepáticos.

Consulte a su médico si Ud. tiene algunos de los signos y síntomas de problemas hepáticos:

- Orina oscura (de color parecido al té)
- Color amarillo en la piel o blancos del ojo
- Materia fecal de color pálida /movimientos intestinales
- Náuseas
- Vómitos
- Dolor o sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas
- Pérdida del apetito
- Piel con picazón

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

- Náuseas
- Vómitos
- Dolor estomacal (abdominal)

Reacciones alérgicas. Virontar puede causar reacciones de la piel graves o amenazantes de la vida o erupción

A veces estas reacciones de la piel y erupciones de la piel pueden volverse graves y requiere tratamiento en un hospital. Debe llamar a su médico inmediatamente si Ud. desarrolla una erupción. Sin embargo, suspenda la toma de Virontar y llame inmediatamente a su médico si Ud. desarrolla un cambio en la piel con los síntomas siguientes de reacción alérgica grave:

- Dificultad al respirar
- Ronquido
- Mareo o desvanecimiento



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

- Opresión en la garganta o latidos fuertes en el pecho (taquicardia)
- Sudoración
- Hinchazón en la piel, labios o lengua
- Fiebre
- Cansancio
- Dolor muscular o de articulaciones
- Ampollas o lesiones de la piel
- Úlceras o llagas en la boca
- Ojos inflamados o rojos o conjuntivitis.

La erupción ocurrió más frecuentemente en personas que tomaron darunavir con raltegravir que con cualquier otra droga por separado, pero generalmente fue leve.

Cambios en la actividad eléctrica de su corazón llamada prolongación PR, que puede causar latidos del corazón irregulares. Consulte a su médico inmediatamente si Ud. tiene síntomas como:

- Mareos
- Embotamiento
- Sentirse desmayado o inconsciente
- Latidos cardíacos anormales

Aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos. Su médico debe enviarlo a hacerse análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con Virontar y controlar regularmente si hay un aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos.

Diabetes y nivel de azúcar elevado en sangre (hiperglucemia). Algunas personas que toman inhibidores de proteasa, incluyendo darunavir, pueden aumentar su nivel de azúcar en sangre, desarrollar diabetes o empeorar su diabetes. Consulte a su médico si Ud. percibe que tiene más sed o que orina más mientras toma Virontar.

Cambios en la grasa del cuerpo: Estos cambios pueden ocurrir en personas que toman terapia antirretroviral. Los cambios pueden incluir una cantidad aumentada de grasa en la espalda dorsal y el cuello (joroba de búfalo), pecho y alrededor de la espalda, pecho y área estomacal. También puede ocurrir pérdida de grasa de brazos, piernas, y rostro. La causa exacta y los efectos de salud a largo plazo de estos estados clínicos son desconocidos.

Cambios en su sistema inmune (síndrome de reconstitución inmune) puede ocurrir cuando comienza a tomar los medicamentos de HIV. Su sistema inmune puede fortalecerse y comenzar a confrontar infecciones que han estado escondidas en su organismo por un largo tiempo. Llame a su médico inmediatamente si Ud. comienza a tener nuevos síntomas luego de comenzar con su medicación para el HIV.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Marina C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
A. Poderada

Los efectos adversos más frecuentes de Virontar incluyen:

- Debilidad o cansancio
- Diarrea
- Náuseas
- Erupción
- Dolor de cabeza
- Dolor abdominal
- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Cambios en el gusto
- Mareos
- Sensación de hormigueo o entumecimiento en manos o pies o alrededor de los labios

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

Estos no son los únicos posibles efectos adversos de Virontar.

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

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

"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"

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado N°

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Av. Elcano 4938 C1427CIU - Buenos Aires.
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**

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

PROYECTO DE RÓTULO

**VIRONTAR
DARUNAVIR 600 mg
RITONAVIR 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

Fórmula Cualitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir 600 mg. Ritonavir 100 mg.

Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina PH 200, crospovidona, crospovidona micronizada, copovidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, alcohol etílico 96%, agua purificada, hipromelosa 2910/5, polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio, lactosa monohidrato micronizada, laca indigotina E132 (33%), óxido de hierro amarillo

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

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

Presentación:

Estuches conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

**Elaborado en:
Laboratorios Vicrofer S.R.L.**

Laboratorios Donato Zurlo & CIA S.R.L.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond – Parque Industrial Pilar

Fecha de la última revisión:

PROYECTO DE PROSPECTO

VIRONTAR
DARUNAVIR 600 mg
RITONAVIR 100 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

Fórmula Cualitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Darunavir 600 mg. Ritonavir 100 mg.

Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina PH 200, crospovidona, crospovidona micronizada, copovidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, alcohol etílico 96%, agua purificada, hipromelosa 2910/5, polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio, lactosa monohidrato micronizada, laca indigotina E132 (33%), óxido de hierro amarillo

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral de uso sistémico.

Código ATC: J05AR

INDICACIONES

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Debido al potente efecto 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

Darunavir exhibe actividad contra las cepas de laboratorio y los aislados clínicos de VIH-1 y cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T gravemente infectadas, células mononucleares de sangre periférica humana y monocitos/macrófagos humanos con valores promedio de CE_{50} que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM. Darunavir demuestra actividad antiviral en cultivos celulares contra un amplio panel de aislamientos primarios grupo M (A, B, C, D, E, F, G) y grupo O del VIH-1, con valores de CE_{50} que oscilan entre <0,1 y 4,3 nM. El valor CE_{50} de darunavir aumenta mediante un factor promedio de 5,4 en presencia de suero humano. Darunavir no demuestra antagonismo en combinación con inhibidores de la proteasa (IP) como amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, o tipranavir, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) como abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) como delavirdina, efavirenz, etravirina, o nevirapina, y el inhibidor de fusión enfuvirtida.

Resistencia

Darunavir

El virus resistente a darunavir que se derivó en el 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, R41R/T, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I, o I85V en la proteasa. La selección en el cultivo celular del VIH-1 resistente a darunavir, a partir de 9 cepas de VIH-1 que albergaban múltiples mutaciones asociadas a la resistencia a IP, resultó en la aparición general de 22 mutaciones en el gen de la proteasa, que codifican para sustituciones aminoacídicas L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S, y Q92R, de los cuales L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V, e I84V fueron los más prevalentes. Estos virus resistentes a darunavir tuvieron al menos 8 sustituciones de la proteasa y exhibieron disminuciones de entre 50 y 641 veces en la susceptibilidad de darunavir con valores de CE_{50} finales que oscilaron entre 125nM y 3461nM.

Ritonavir

Aislados de HIV-1 con susceptibilidad reducida a ritonavir han sido seleccionadas en cultivo celular. El análisis genotípico de estos aislados mostró mutaciones en el gene de proteasa de HIV-1 llevando a sustituciones 184V, 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 poseyeron uno o más sustituciones en el gen de la proteasa viral. La sustitución V 82 A/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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elyra Zini
Aprobada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



327 6

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. En los estudios TMC114-C213, TMC114-C202, y TMC114-C215, 34% (64/187) de los sujetos en el grupo de darunavir/ritonavir cuyos aislados basales tuvieron una susceptibilidad reducida a tipranavir alcanzaron niveles séricos de ARN de VIH-1 < 50 copias/mL en la semana 96. De los virus aislados de los sujetos que experimentaron falla virológica con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día (magnitud de cambio >7), el 41% permaneció susceptible a tipranavir y 10% fueron susceptibles a saquinavir mientras que menos del 2% fueron susceptibles a otros inhibidores de proteasa (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir o nelfinavir)

En el estudio TMC114-C214, las 7 fallas virológicas de darunavir/ritonavir con susceptibilidad reducida a darunavir fueron también resistentes a los IP aprobados amprenavir, lopinavir, indinavir, y nelfinavir. Seis de los 7 fueron resistentes a saquinavir y 5 fueron resistentes a tipranavir. Cuatro de estas fallas virológicas ya eran resistentes a IP en la admisión.


La resistencia cruzada entre darunavir e INTR, INNTR, inhibidores de fusión, antagonistas del co-receptor 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 cuando se compararon con aislados en el nivel basal. Sin embargo, aislados de 2 de los 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.

Análisis del resultado virológico y genotípico/fenotípico basal

Los análisis genotípicos y/o fenotípicos del virus basal apuntan a determinar la susceptibilidad de darunavir antes del inicio de la terapia con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. El efecto del fenotipo y genotipo basal sobre la respuesta virológica a las 96 semanas fue analizado en pacientes ya tratados. Se observó una disminución en las respuestas virológicas en sujetos con 5 o más sustituciones primarias asociadas a resistencia a IP (D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54L/M, L76V, V82A/f/l/s/t, I84V, N88S, L90M)


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 13.581



LABORATORIOS RICHMOND
Evira Zini
Apoderada

Tabla 1 - Respuesta a darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día por número basal de sustituciones asociadas a la resistencia a inhibidores de proteasas primarias

Sustituciones primarias para IP	Estudios TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215 < 50 copias/mL en la semana 96 N=439		
	General	Enfuvirtida de Novo	Re-utilizado/sin Enfuvirtida
Todos	44% (192/439)	54% (61/112)	40% (131/327)
0-4	50% (162/322)	58% (49/85)	48% (113/237)
5	22% (16/74)	47% (9/19)	13% (7/55)
≥6	9% (3/32)	17% (1/6)	8% (2/26)

La presencia en la admisión de dos o más de las sustituciones V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V se asoció con una disminución en la respuesta virológica a darunavir/ritonavir. En sujetos no tratados con enfuvirtida de novo, la proporción de sujetos que lograron una recarga viral < 50 copias de ARN de VIH plasmáticas/mL en la semana 96 fue de 59%, 29%, y 12% cuando el genotipo basal tenía 0-1, 2 y ≥3 de estas sustituciones, respectivamente.

El fenotipo basal de darunavir (cambio en la susceptibilidad con relación a la referencia) mostró ser un factor predictor del resultado virológico. Las tasas de respuesta evaluadas por el fenotipo basal de darunavir se muestran en la Tabla 2. Se proporcionan datos para brindar información a los médicos sobre la posibilidad de éxito virológico sobre la base de la susceptibilidad previa al tratamiento con darunavir.

Tabla 2 - Respuesta (< 50 copias de ARN de VIH plasmáticas/mL en la semana 96) a darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día por fenotipo basal de darunavir y por el uso de Enfuvirtida; Análisis de pacientes ya tratados de los estudios TMC114-C213, TMC114-C202 y TMC114-C215

Fenotipo basal de darunavir	Proporción de los sujetos con <50 copias/mL en semana 96 N=417		
	Todos	Enfuvirtida de Novo	Re-utilizado sin Enfuvirtida
General	175/417 (42%)	61/112 (54%)	131/327 (40%)
0-7	148/270 (55%)	44/65 (68%)	104/205 (51%)
>7-20	16/53 (30%)	7/17 (41%)	9/36 (25%)
>20	11/94 (12%)	6/23 (26%)	5/71 (7%)

FARMACOCINETICA

En adultos

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

Absorción y biodisponibilidad

Darunavir

Darunavir dos veces al día, se absorbe tras la administración oral con un T_{max} 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 (pgp)

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



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

alcanzadas en aproximadamente 2 horas y 4 horas después bajo condiciones de ayuno y no ayuno (514 Kcal, 9% de grasa, 12% proteína y 79% de carbohidratos), respectivamente.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

Darunavir

Cuando darunavir se administra con comida, la C_{max} 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.

Ritonavir

Se observó un efecto de alimentación para ritonavir. Los alimentos disminuyeron la biodisponibilidad de ritonavir cuando se administró una dosis simple de 100 mg de ritonavir.

Sin embargo, el tipo de alimento no cambió la biodisponibilidad del comprimido cuando se comparó entre alimentos de alto contenido graso con moderado contenido graso.

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 tipo salvaje.

Ritonavir

Aproximadamente todo la radiactividad del plasma luego de una dosis oral simple de 600 mg de 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 es el metabolito principal y su actividad antiviral similar a la de la droga parenteral; sin embargo, las concentraciones de este metabolito en plasma es baja. Los estudios in vitro que utilizaron microsoma hepáticos humanos demostraron que el citocromo p450 3^a (CYP 3^a4) es la isoforma principal involucrada en el metabolismo de ritonavir, aunque también contribuye CYP2D6 a la formación del metabolito M-2.

Eliminación

Darunavir

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

Ritonavir

En un estudio de 5 sujetos que recibieron una dosis de 600 mg de ritonavir radiomarcada en solución oral, 11, 3±2,8% de la dosis fue excretada en orina, con 3,5±1,8% de la dosis excretada como droga original inalterada. En ese estudio 86,4±2,9% de la dosis fue excretada en las heces mientras que 33, 8±10,8% de la

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Marián C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

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 clearance.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Pacientes adultos con tratamiento previo

Con al menos una sustitución¹ asociada con resistencia a darunavir

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

¹ V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

CONTRAINDICACIONES

Virontar está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir o al darunavir o alguno de los excipientes.

La coadministración de ritonavir que diferentes clases de drogas (que incluyen los hipnóticos, antiarrítmicos, o medicamentos con alcaloides ergóticos) está contraindicada y puede resultar en eventos adversos potencialmente serio y/o amenazante para la vida debido a los posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de estas drogas.

Está contraindicada la coadministración de Virontar (darunavir/ritonavir 600/100 mg) con drogas cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3A y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas estén asociadas con eventos serios o que pongan en riesgo la vida. Estas drogas y otras drogas contraindicadas (que pueden llevar a una reducción de la eficacia de darunavir) se enumeran en la Tabla 3. Asimismo voriconazol y la Hierba de San Juan son excepciones en las que la coadministración de ritonavir junto con voriconazol resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la coadministración de ritonavir con la Hierba de San Juan puede resultar en disminución de las concentraciones plasmáticas de ritonavir.

Tabla 3 - Drogas que están contraindicadas con Darunavir/Ritonavir

Clase de droga	Drogas dentro de la clase que están contraindicadas con Darunavir /ritonavir	Comentario clínico
Antagonistas Adrenorreceptores alfa 1	Alfuzosin clorhidrato	Posibles reacciones serias y/o mortales tal como hipotensión
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina	Potencial de arritmias cardíacas
Antifúngicos	Voriconazol	La coadministración de voriconazol con ritonavir 400 mg cada 12 horas disminuye significativamente las concentraciones de voriconazol plasmático y puede llevar a pérdida

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 13.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Aprobada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

		de la respuesta antifúngica. Voriconazol está contraindicado con dosis de ritonavir de 400 mg cada 12 horas o mayor.
Derivados del Ergot	Dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, ergotamina	Posibilidad de eventos graves y/o mortales tales como toxicidad aguda del comezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos, que incluyen el sistema nervioso central.
Agente de movilidad gastrointestinal	Cisaprida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arritmias cardíacas
Neurolepticos	Pimozida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arritmias cardíacas
Sedantes/hipnóticos	Midazolam, Triazolam administración oral	Midazolam y triazolam administrados oralmente son ampliamente metabolizados por CYP3A. La coadministración de triazolam o midazolam administrados oralmente con Vironstar puede causar grandes aumentos en las concentraciones de benzodiazepinas. Posibilidad de eventos serios y/o mortales tal como sedación prolongada o depresión respiratoria.
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan	Pacientes que toman Vironstar no deben usar productos que contengan hierba de San Juan porque la coadministración puede resultar en la reducción de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. Esto puede llevar a una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al ritonavir y al darunavir.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Posibilidad de reacciones serias tal como miopatía incluyendo rabdomiolisis
Antimicobacterianos	Rifampina	Rifampicina es un inductor potente del metabolismo de CYP450. Vironstar no debe ser usado en combinación con rifampina, debido a que puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede causar una pérdida del efecto terapéutico para Vironstar.
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil para la hipertensión pulmonar	No se ha establecido una dosis segura y efectiva para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Hay un riesgo incrementado para eventos adversos asociados con sildenafil (que incluyen trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope).
Agente de movilidad gastrointestinal	Cisaprida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arritmias cardíacas
Neurolepticos	Pimozida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arritmias cardíacas
Sedantes/hipnóticos	Midazolam, Triazolam administración oral	Midazolam y triazolam administrados oralmente son ampliamente metabolizados por CYP3A. La coadministración de triazolam o midazolam administrados oralmente con Vironstar puede causar grandes aumentos en las

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Eliara Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

		concentraciones de benzodiazepinas. Posibilidad de eventos serios y/o mortales tal como sedación prolongada o depresión respiratoria.
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan	Pacientes tomando Virontar no deben usar productos que contengan hierba de San Juan porque la coadministración puede resultar en la reducción de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede llevar a una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Posibilidad de reacciones serias tal como miopatía incluyendo rabdomiolisis
Antimicobacterianos	Rifampina	Rifampicina es un inductor potente del metabolismo de CYP450. Virontar no debe ser usado en combinación con rifampina, debido a que puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede causar una pérdida del efecto terapéutico para Virontar.
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil, sólo cuando es usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	No se ha establecido una dosis segura y efectiva para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Hay un riesgo incrementado para eventos adversos asociados con sildenafil (que incluyen trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope)

ADVERTENCIAS

General

Para alcanzar el efecto antiviral deseado, Virontar debe administrarse con comida ya que la biodisponibilidad así aumenta.

Hepatotoxicidad

Se han reportado aumento de de las transaminasas hepáticas que excedieron 5 veces el valor límite superior, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que recibieron ritonavir solo o en combinación con otras drogas antirretrovirales. También puede existir un riesgo aumentado de incrementos de las transaminasas en pacientes con hepatitis B o C subyacente. Por lo tanto se debe tener cuidado cuando se administra ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anomalías 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 anomalías en la función hepática incluyendo eventos adversos hepáticos severos.

Se han reportado casos postmarketing 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elynn Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

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, náusea, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes tratados con Virontar debe considerarse rápidamente la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes en terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. En algunos casos, se observaron muertes. Los pacientes con enfermedad de HIV avanzada puede tener un riesgo aumentado de triglicéridos elevados y pancreatitis. La pancreatitis debe ser considerada si aparecen síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) 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 de la piel leve, broncoespasmo y angioedema. También se reportaron casos de anafilaxia, necrosis 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 postmarketing de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.

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

No ha sido evaluado el impacto sobre el intervalo PR de la coadministración de ritonavir con otras drogas que prolongan el intervalo PR (que incluyen bloqueantes de canales de calcio, bloqueantes betaadrenérgicos, digoxina y atazanavir). En consecuencia, se debe tener cuidado al administrar ritonavir con estas drogas, particularmente las metabolizadas por el CYP 3 A 4.

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 necrosis epidérmica tóxica. Discontinuar inmediatamente Virontar si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas severas. Estas pueden incluir pero no están limitados a rash severo o rash acompañado con fiebre, malestar, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Rash (en todos sus grados, independientemente de su causalidad) apareció en el 10,3% de los pacientes tratados con Virontar. El rash fue en su mayoría de leve a moderado, generalmente ocurriendo durante las primeras 4 semanas de tratamiento y resuelto con la administración continuada. La tasa de discontinuación debido a rash fue del 0.5%

LABORATORIOS RICHMOND
Fern. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

El rash 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, el rash que se consideró relacionado con la droga se produjo en tasas similares para los tres grupos. Estos rashes fueron de leves a moderados y no limitaron la terapia; no hubo discontinuaciones debido a rash.

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.

Alergia a las Sulfas

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

Interacciones con otros medicamentos

Ver la tabla 3 para obtener una lista de medicamentos que están contraindicados para el uso con Virontar debido a eventos adversos potencialmente mortales, interacciones medicamentosas significativas, o pérdida del efecto terapéutico de darunavir.

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.

Redistribución de la grasa corporal

Se ha observado redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, "joroba de búfalo", emaciación periférica o facial y agrandamiento de mamas 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-1 tratados con terapia antirretroviral combinada que incluye 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zúñiga
Aprobada

Trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis, y síndrome de Guillain-Barre) 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.

Distribución de grasa

Se han observado acumulación/redistribución de la grasa corporal que incluye obesidad central, acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), debilitamiento facial, agrandamiento de las mamas y apariencia cushingoide en pacientes que reciben terapia anti-retroviral. No se ha establecido relación causal.

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. 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 Vironstar sobre la actividad de los IP administrados posteriormente.

Ensayos de laboratorios

Se observó que ritonavir aumentó triglicéridos, colesterol, SGOT(AST), SGPT(ALT), GGT, CPK y 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

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

Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Es de esperar que las drogas que inducen la actividad de CYP3A aumenten el clearance de darunavir y ritonavir, resultando en una disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir.

Los efectos de la coadministración de darunavir sobre los valores de AUC, C_{max} , y C_{min} están resumidos en la tabla 4 (efecto de las drogas sobre darunavir) y tabla 5 (efecto de darunavir sobre las drogas).



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

Tabla 4 - Interacciones de drogas: Parámetros farmacocinéticos para darunavir en la presencia de drogas coadministradas.

Droga coadministrada	Dosis/Esquema		N	PK	Relación media LS (90% IC) de Darunavir Parámetros farmacocinéticos con/sin droga coadministrada Sin efecto=1		
	Droga coadministrada	Darunavir/ritonavir			C _{máx}	AUC	C _{mín}
Coadministración con otros antirretrovirales							
Etravirina	200 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	15	↔	1,11 (1,01-1,22)	1,15 (1,05-1,26)	1,02 (0,90-1,17)
Coadministración con otras drogas							
Carbamazepina	200 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	16	↔	1,04 (0,93-1,16)	0,99 (0,90-1,08)	0,85 (0,73-1,00)
Rifabutina	150 mg cada dos días ⁴	600/100 mg dos veces al día	11	↑	1,42 (1,21-1,67)	1,57 (1,28-1,93)	1,75 (1,28-2,37)
Telaprevir	750 mg cada 8 horas	600/100 mg dos veces al día	11 ²	↓	0,60 (0,56-0,64)	0,60 (0,57-0,63)	0,58 (0,52-0,64)

¹ Los parámetros farmacocinéticos de darunavir en este estudio fueron comparados con los parámetros farmacocinéticos luego de la administración de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día

² N = 14 para C_{máx}

Tabla 5 - Interacciones de drogas: Parámetros farmacocinéticos para la coadministración de drogas en presencia de darunavir/ritonavir

Droga coadministrada	Dosis/Esquema		N	PK	Relación media LS (90% IC) de parámetros farmacocinéticos de drogas coadministradas con/sin darunavir Sin efecto = 1,00		
	Droga coadministrada	Darunavir/ritonavir			C _{máx}	AUC	C _{mín}
Coadministración con otros antirretrovirales VIH							
Didanosina	400mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día	17	↔	0,84 (0,59-1,20)	0,91 (0,75-1,10)	-
Etravirina	100 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	14	↓	0,68 (0,57-0,82)	0,63 (0,54-0,73)	0,51 (0,44-0,61)
Maraviroc	150 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	12	↑	2,29 (1,46-3,59)	4,06 (2,94-5,59)	8,00 (6,35-10,1)
Maraviroc	150 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día con 200mg dos veces al día etravirina	10	↑	1,77 (1,20-2,60)	3,10 (2,57-3,74)	5,27 (4,51-6,15)
Coadministración con otras drogas							
Buprenorfina/naloxona	8/2 mg a 16/4 mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día	17	↔	0,92 ² (0,79-1,08)	0,89 ² (0,78-1,02)	0,98 ² (0,82-1,16)
Norbuprenorfina		600/100 mg dos veces al día	17	↑	1,36 (1,06-1,74)	1,46 (1,15-1,85)	1,71 (1,29-2,27)
Carbamazepina	200 mg dos veces al día	600/100 mg dos veces al día	16	↑	1,43 (1,34-1,53)	1,45 (1,35-1,53)	1,54 (1,41-1,68)
Carbamazepina epóxido		600/100 mg dos veces al día	16	↓	0,46 (0,43-0,49)	0,46 (0,44-0,49)	0,48 (0,45-0,51)
Dextrometorfano	30mg	600/100 mg dos veces al día	12	↑	2,27 (1,59-3,26)	2,70 (1,80-4,05)	-
Dextrofanol		600/100 mg dos veces al día		↓	0,87 (0,77-0,98)	0,96 (0,90-1,03)	-

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 13.581

LABORATORIOS RICHMOND
Ejvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



327.6

Digoxina	0,4 mg	600/100 mg dos veces al día	8	↑	1,15 (0,89-1,48)	1,36 (0,81-2,27)	-
Etinilestradiol (EE)	1/35 (35µgr EE / 1mg NE)	600/100 mg dos veces al día	11	↓	0,68 (0,61-0,74)	0,56 (0,50-0,63)	0,38 (0,27-0,54)
Noretindrona(NE)			11	↓	0,90 (0,83-0,97)	0,86 (0,75-0,98)	0,70 (0,51-0,97)
R- Metadona	55-160 mg una vez al día	600/100 mg dos veces al día	16	↓	0,76 (0,71-0,81)	0,84 (0,78-0,91)	0,85 (0,77-0,94)
Omeprazol	40 mg dosis simple	600/100 mg dos veces al día	12	↓	0,66 (0,48-0,90)	0,58 (0,50-0,66)	-
5- hidroxi- omeprazol				↓	0,93 (0,71-1,21)	0,84 (0,77-0,92)	-
Pravastatina	40 mg dosis simple	600/100 mg dos veces al día	14	↑	1,83 (0,95-2,82)	1,81 (1,23-2,66)	-
Rifabutina	150 mg cada dos días cuando se administra con Virontar	600/100 mg dos veces al día ³	11	↑	0,72 (0,55-0,93)	0,93 (0,80-1,09)	1,64 (1,48-1,81)
25-o-desacetil- rifabutina	300 mg una vez al día cuando se administra sola		11	↑	4,77 (4,04-5,63)	9,81 (8,09-11,9)	27,1 (22,2-33,2)
S-warfarina		600/100 mg dos veces al día	12	↓	0,92 (0,86-0,97)	0,79 (0,73-0,85)	-
7-OH-S-warfarina	10 mg dosis simple		12	↑	1,42 (1,24-1,63)	1,23 (0,97-1,57)	-
Telaprevir	750 mg cada 8 horas	600/100 mg dos veces al día	114	↓	0,64 (0,61-0,67)	0,65 (0,61-0,69)	0,68 (0,63-0,74)

N = número de sujetos con información; - = sin información disponible

¹ Los parámetros farmacocinéticos de lopinavir en este estudio fueron comparados con los parámetros farmacocinéticos luego de la administración de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día

² La relación es para buprenorfina; C_{max} y AUC medias para naloxona fueron comparables cuando buprenorfina/naloxona fueron administradas con o sin Darunavir/ritonavir

³ En comparación con rifabutina 300mg una vez al día

⁴ N = 14 para C_{max}

Ritonavir

Potencial de ritonavir de afectar a otras drogas

Ritonavir es un inhibidor de citocromo P 450 3 A (CYP 3 A4) y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de drogas que son metabolizadas principalmente por CYP3A4. Por lo tanto, la coadministración de ritonavir con drogas altamente dependiente de CYP3 A4 está contraindicada. La coadministración con otros sustratos de CYP 3 A4 puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo adicional como se observa en la tabla siguiente.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

Tabla 6- Interacciones de drogas establecidas y potencialmente significativa

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Antirretrovirales		
Inhibidor de proteasa de HIV: atazanavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de atazanavir y ritonavir ↑ atazanavir (↑AUC, ↑C máx, ↑Cmin)	Las concentraciones de plasma de atazanavir alcanzadas con atazanavir 300 mg una vez al día y ritonavir 100 mg una vez al día son mayores que las alcanzadas con atazanavir 400 mg una vez al día.
HIV de proteasa de Hiv: fosamprenavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de ritonavir ↑ amprenavir (↑Cmax, ↑Cmin)	
Inhibidor de proteasa de HIV: indinavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de indinavir y ritonavir ↑indinavir (↔ AUC, ↓Cmax, ↑Cmin)	Se observaron alteraciones en las concentraciones cuando se coadministraron dosis reducidas de indinavir con ritonavir. No se ha establecido dosis apropiadas para esta combinación, respecto de la eficacia y seguridad.
Inhibidor de proteasa: saquinavir	Cuando se coadministran con dosis reducidas de ritonavir ↑saquinavir (↑AUC, ↑Cmax, ↑Cmin)	Saquinavir y ritonavir no deben administrarse juntas con rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad grave (que se presenta como aumento de transaminasas hepáticas) si las 3 drogas se administran juntas.
Inhibidor de proteasa: tipranavir	Cuando se coadministran con dosis reducidas de ritonavir ↑tipranavir (↑AUC, Cmax, ↑Cmin)	Se reportaron hepatitis clínicas y descompensación hepática que incluyeron algunas muertes. Todos los pacientes deben ser seguidos estrechamente con monitoreo clínico y de laboratorio, especialmente aquellas con hepatitis crónica B o coinfección C, debido a que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad. Los test de función hepática deben ser realizados previamente al inicio de la terapia con tipranavir/ritonavir, y frecuentemente a través de la duración del tratamiento.
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa	↑ritonavir (↑AUC, ↑C max, C min)	No se han establecido dosis apropiadas de esta combinación respecto a la seguridad y eficacia.
Antagonista de CCR5: maraviroc	↑maraviroc	La administración concurrente de maraviroc con ritonavir aumento el nivel plasmático de maraviroc
Inhibidor de integrasa: raltegravir	↓raltegravir	Los efectos de ritonavir sobre raltegravir con regímenes de dosis superiores a 100 mg dos veces al día no han sido evaluados, sin embargo las concentraciones de raltegravir pueden disminuir con la coadministración
Otras drogas		
Analgésicos, narcóticos: tramadol, propoxifeno		Cuando se administra con ritonavir puede necesitarse una disminución de dosis
Anestésico	↓meperidina ↑normeperidina (metabolito)	No se recomienda el aumento de la dosis y el uso a largo plazo de meperidina con ritonavir debido a las concentraciones aumentadas del metabolito normeperidina que tiene tanto actividad analgésica como actividad estimulante del SNC (por ej convulsiones)
Antiarrítmicos: disopiramida/lidocaína, mexiletina	↑antiarrítmicos	Se debe tener cuidado y se debe monitorear la concentración terapéutica de estas drogas cuando

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.583

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

		se coadministran con ritonavir
Drogas oncológicas: Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	↑ drogas oncológicas	Las concentraciones de estas drogas pueden aumentar cuando se coadministran con ritonavir resultando en un potencial para aumento de eventos adversos generalmente asociados con estas drogas. Para vincristina y vinblastina, se debe tener cuidado de retener temporalmente el ritonavir que contiene el régimen antirretroviral en pacientes que desarrollan efectos adversos hematológicos o gastrointestinales significativos en forma concurrentemente con vincristina o vinblastina. Los médicos deben advertir que si el ritonavir es suspendido durante un período prolongado, se debe considerar alterar el régimen para no incluir un inhibidor de P-gp p CYP 3A para controlar la carga viral de HIV-1. Un descenso en la dosis o ajuste del intervalo de dosis de nilotinib y Dasatinib puede ser necesario para pacientes que requieren la coadministración con inhibidores CYP 3A4 como ritonavir.
Anticoagulante: warfarina	↓R-warfarina ↑↑S-warfarina	Se indica un monitoreo inicial frecuente del INR durante la coadministración de ritonavir con warfarina
Anticoagulante: rivaroxaban	↑rivaroxaban	Evitar el uso concomitante de rivaroxaban y ritonavir. La coadministración de ritonavir y rivaroxaban resulta en una concentración aumentada de rivaroxaban que puede llevar a un aumento en el sangrado
Anticonvulsivantes: carbamazepina, clonazepam, etosuximida	↑anticonvulsivantes	Usar con cuidado. Puede necesitarse una disminución de la dosis de estas drogas cuando se coadministra con ritonavir y se recomienda monitorear la concentración terapéutica para estos anticonvulsivantes.
Anticonvulsivantes: divalproex, lamotrigina, fenitoina	↑anticonvulsivantes	Usar con cuidado. Puede necesitarse un aumento en la dosis de estas drogas cuando se coadministra con ritonavir y se recomienda monitorear sus concentraciones terapéuticas.
Antidepresivos: nefazodona, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina, paroxetina, tricíclicos : amitriptilina, nortriptilina	↑antidepresivos	Puede requerirse una disminución de la dosis de estas droga cuando se coadministran con ritonavir
Antidepresivos: bupropion	↓bupropion ↓metabolito activo, hidroxibupropion	Administración concurrente de bupropion con ritonavir puede disminuir los niveles de plasma de tanto bupropion como de su metabolito activo (hidroxibupropion). Los pacientes que reciben ritonavir y bupropion concurrentemente deben ser monitoreados por una adecuada respuesta clínica a bupropion.
Antidepresivo: desipramina	↑desipramina	Se recomienda reducción de dosis y monitoreo de la concentración de desipramina
Antidepresivo: trazodona	↑trazodona	El uso concomitante con ritonavir, aumenta la concentración plasmática de trazodona. Luego de la

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoederada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

		administración de trazodona con ritonavir se observaron eventos adversos de náusea, mareo, hipotensión y síncope. Si se usa trazodona con un inhibidor de CYP 3 A4 como ritonavir, la combinación debe ser usada con cuidado y debe considerarse una menor dosis de trazodona.
Antiemético: dronabinol	↑dronabinol	Puede requerirse disminuir la dosis de dronabinol cuando se administra con ritonavir
Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol, voriconazol	↑ketoconazol ↑itraconazol ↓voriconazol	No se recomiendan altas dosis de ketoconazol o itraconazol (mayores a 200 mg por día) La coadministración de voriconazol y ritonavir 400 mg cada 12 horas está contraindicada. La coadministración de voriconazol y ritonavir 100 mg debe ser evitada, a menos que la evaluación del riesgo/beneficio al paciente justifique el uso de voriconazol
Antigotoso: colchicina	↑colchicina	Los pacientes que tienen insuficiencia renal o hepática no deben recibir colchicina con ritonavir Tratamiento de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir: 0,6 mg para una dosis, seguida de 0,3 mg una hora después. La dosis debe ser repetida no antes de los 3 días Profilaxis de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir: Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez al día por medio. Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar en pacientes con ritonavir dosis máxima de 0,6 mg (puede ser administrada 0,3 mg tres veces al día)
Antibióticos: claritromicina	↑claritromicina	Para pacientes con insuficiencia renal se debe realizar los siguientes ajustes de dosis: Para pacientes con Clcr 30 a 60 ml por minuto la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 50% Para pacientes con Clcr menor que 30 ml por minuto la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 75%. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con función renal normal.
Antimicobacterianos: rifabutina	↑rifabutina y metabolito de rifabutina	Se recomienda reducción de dosis de rifabutina en al menos 1/4 de la dosis normal de 300 mg por día (por ej 150 mg cada día y media o 3 veces a la semana). Reducción de dosis posteriores pueden ser necesarias

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Aprobada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

Antimicrobianos: rifampina	↓ritonavir	Puede llevar a pérdida de la respuesta virológica. Se deben considerar administrar otros antimicrobianos como rifabutina
Antiparasitario: atovaquona	↓atovaquona	Se desconoce la importancia clínica, sin embargo se puede requerir aumento en la dosis de atovaquona
Antiparasitario: quinina	↑quinina	Puede ser necesario un descenso en la dosis de quinina cuando se administra con ritonavir
Beta bloqueantes: metoprolol, timolol	↑beta bloqueantes	Se debe tener cuidado y se recomienda realizar monitoreo clínico. Puede ser necesario un descenso de la dosis de los betabloqueantes cuando se coadministran con ritonavir
Broncodilatadores: teofilina	↓teofilina	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina; se debe considerar monitoreo clínico
Bloqueantes de canales de calcio: diltiazem, nifedipina, verapamilo	↑bloqueantes de canales	Se debe tener cuidado y se recomienda realizar monitoreo clínico. Puede ser necesario un descenso de la dosis de los bloqueantes de calcio cuando se coadministran con ritonavir
Digoxina	↑digoxina	Administración concomitante de ritonavir con digoxina puede requerir aumento de dosis. Se debe monitorear los niveles séricos de digoxina
Antagonistas del receptor de endotelina	↑bosentan	Coadministración de bosentan en pacientes con ritonavir: En pacientes que han recibido ritonavir por al menos 10 días, empezar con bosentan a una dosis de 62,5 mg una vez al día o cada día y medio basado en la tolerabilidad individual Coadministración de ritonavir en pacientes con bosentan: Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas previas al inicio con ritonavir Luego de al menos 10 días luego del inicio de ritonavir, reiniciar bosentan a una dosis de 62,5 mg una vez al día o cada día y medio en base a la tolerabilidad individual
Inhibidor de la HMG-coa reductasa: atorvastatina, rosuvastatina	↑atorvastatina ↑rosuvastatina	Titular las dosis de atorvastatina y rosuvastatina cuidadosamente y usar la dosis más baja necesaria.
Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (rapamicina)	↑inmunosupresores	Se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica de los inmunosupresores
Esteroides inhalatorios e intranasales: por ej fluticasona	↑glucocorticoides	El uso de ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides que son metabolizados por CYP3A4 no se recomienda a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos. El uso concomitante puede resultar en un aumento de las concentraciones esteroides. Durante la farmacovigilancia postmarketing se han reportado efectos corticosteroides sistémicos que incluyeron síndrome de Cushing y supresión adrenal cuando ritonavir se coadministró con fluticasona propionato o budesonida

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Ca - Directora Técnica
M.N 13.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apodrada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

<p>Agonistas beta adrenoreceptores de acción prolongada</p>	<p>↑salmeterol</p>	<p>No se recomienda la administración concurrente de salmeterol y ritonavir. La combinación puede resultar en un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares asociados con salmeterol como prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal</p>
<p>Analgésicos narcóticos: metadona, fentanilo</p>	<p>↓metadona ↑fentanilo</p>	<p>Considerar aumentar la dosis de metadona. Se espera que las concentraciones de fentanilo aumenten. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal) cuando fentanilo se administra con ritonavir</p>
<p>Neurolepticos: perfenazina, risperidona, tioridazina</p>	<p>↑neurolepticos</p>	<p>Se requiere disminuir la dosis cuando estas drogas se administran con ritonavir</p>
<p>Anticonceptivos orales o parches de anticonceptivos: etinil estradiol</p>	<p>↓etinilestradiol</p>	<p>Considerar métodos alternativos de anticoncepción</p>
<p>Inhibidores de la PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>↑avanafil ↑sildenafil ↑tadalafil ↑vardeafil</p>	<p>No usar ritonavir con avanafil porque no se ha establecido un régimen de dosificación seguro y efectivo. Se debe tener cuidado cuando se usa sildenafil, tadalafil o vardenafil en pacientes que recibieron ritonavir. Se espera que la coadministración de ritonavir con estas drogas aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en un aumento de los eventos adversos relacionados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y erección prolongada.</p> <p>Uso de los inhibidores de PDE5 para hipertensión arterial pulmonar: Sildenafil está contraindicado cuando se usada para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar debido a que no se ha establecido una dosis segura y efectiva cuando se usa con ritonavir. Los siguientes ajustes de dosis se recomienda para usar tadalafil con ritonavir:</p> <p>Coadministración de tadalafil en pacientes con ritonavir: En pacientes que reciben ritonavir durante al menos una semana, iniciar tadalafil a una dosis de 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual.</p> <p>Coadministración de ritonavir en pacientes con tadalafil: Evitar el uso de tadalafil durante el inicio de ritonavir. Suspender tadalafil al menos 24 horas previas al inicio de ritonavir. Luego de al menos una semana posterior al inicio de ritonavir, reiniciar tadalafil a 20 mg una vez al día. Aumenta a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual.</p> <p>Uso de los inhibidores de PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil:</p>

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M N 15 581

LABORATORIOS RICHMOND
Elyza Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

		Se recomienda no exceder las siguientes dosis: Sildenafil: 25 mg cada 48 horas Tadalafil: 10 mg cada 72 horas Vardenafil: 2,5 mg cada 72 horas Usar con monitoreo aumentado por posibles eventos adversos
Hipnóticos /sedantes: buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ hipnóticos /sedantes	Puede requerirse una disminución de dosis para estas drogas cuando se coadministran con ritonavir
Hipnóticos/sedantes: midazolam parenteral	↑ midazolam	Está contraindicado el midazolam oral con ritonavir. El uso concomitante de midazolam parenteral con ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. Se debe monitorear estrechamente y realizar manejo clínico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongado. Se debe considerar reducción de dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam
Esteroides (sistémicos) por ej budesonida, dexametasona, prednisona	↑ glucocorticoides	No se recomienda el uso concomitante de glucocorticoides que se metabolizan por CYP3A4 a menos que el potencial beneficio del tratamiento supere el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos. El uso concomitante puede resultar en un aumento de las concentraciones de los esteroides y una reducción en las concentraciones de cortisol. Esto puede aumentar el riesgo de desarrollo de efectos corticosteroides sistémicos que incluyen el síndrome de Cushing y la supresión adrenal.
Estimulantes: metanfetamina	↑ metanfetamina	Usar con cuidado. Puede requerirse un descenso en la dosis de metanfetamina cuando se coadministra con ritonavir.

Carcinogénesis, mutagénesis y toxicidad

Darunavir

Se observó un aumento en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares asociados a la dosis tanto en los machos como en las hembras de ambas especies 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 *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

Han sido realizados estudios en ratones y ratas con ritonavir. En ratones machos, a niveles de 50, 100 o 200/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

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N.15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

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.

Sin embargo, ritonavir no fue mutagénico o clastogénico en los estudios in vitro e in vivo realizados. Ritonavir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas a exposiciones de drogas de aproximadamente el 40 % (machos) y el 60% (hembras) de la alcanzada con la dosis terapéutica propuesta. No fueron posibles dosis más altas debido a toxicidad hepática.

Embarazo

Darunavir Categoría C y Ritonavir Categoría B. Darunavir y ritonavir deben usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de darunavir y ritonavir en mujeres embarazadas.

Estudios en animales no han mostrado evidencia de toxicidad del desarrollo o efecto en la función reproductiva y fertilidad de darunavir.

Respecto de ritonavir, se han reportado prospectivamente 2,2% de defectos en los recién nacidos que fueron expuestos a ritonavir en el primer trimestre y 2,6 % en los recién nacidos que fueron expuestos a ritonavir en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

En los estudios en animales, no hubo malformaciones relacionadas con el tratamiento cuando ritonavir se administró a ratas preñadas o conejos. El desarrollo de toxicidad observada en ratas (resorciones tempranas, disminución del peso fetal corporal y retrasos en la osificación y variaciones en el desarrollo) ocurrieron con una dosis tóxica materna a una concentración equivalente a aproximadamente el 30% de la alcanzada con la dosis terapéutica propuesta. Un aumento leve en la incidencia de criptorquidismo se observó en ratas cuando se expusieron en aproximadamente el 22% de la concentración alcanzada con la dosis terapéutica propuesta.

El desarrollo de la toxicidad observada en conejos (resorciones, disminución en los tamaños de las crías y pesos fetales disminuidos) ocurrió también a una dosis tóxica maternal equivalente a 1,8 veces la dosis terapéutica propuesta basada en un factor de conversión del área superficial corporal.

Lactantes

Se desconoce si darunavir y ritonavir son secretados en la leche humana. Debido al riesgo potencial de transmisión del VIH y de reacciones adversas serias en niños, las madres no deben amamantar si están en tratamiento con darunavir y ritonavir.

Uso geriátrico

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Insuficiencia hepática

Darunavir es principalmente metabolizado en el hígado. No se necesita ajuste de dosis de darunavir ni de ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de información sobre seguridad o farmacocinética respecto del uso de darunavir ni ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, ni darunavir ni ritonavir se recomiendan para el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Co-infección virus Hepatitis B o Hepatitis C

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

Insuficiencia renal

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

Las concentraciones de ritonavir en estado estacionario e sujetos con insuficiencia hepática (400 mg dos veces al día, n=6) fue similar a aquellos sujetos control que recibieron dosis de 500 mg dos veces al día. Las exposiciones de ritonavir en el estado estacionario en sujetos con insuficiencia hepática moderada fue 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. 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. Ritonavir no fue estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Género

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

Darunavir

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) de moderada intensidad (\geq Grado 2) fueron diarrea, náusea, rash, dolor abdominal y vómitos. 4,7% de los pacientes de darunavir /ritonavir discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas.



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



327 6

Otras reacciones reportadas ($\geq 2\%$) de moderada intensidad (\geq Grado 2) fueron: Distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náusea, vómitos, astenia, fatiga, anorexia, diabetes mellitus, dolor de cabeza y rash.

Reacciones adversas menos comunes

Las reacciones adversas de al menos intensidad moderada (\geq Grado 2) reportadas para al menos 2% de pacientes que habían recibido tratamiento previo se enumeran debajo por sistema corporal:

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

Anormalidades de laboratorio

Alteraciones de laboratorio grado 2 a 4 que representan un empeoramiento respecto a valores basales en pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo.

- Muy frecuentes

Total colesterol	6,20 – 7,77 mmol/L 240-300 mg/dL
Grado 2	
LDL	4,13 – 4,90 mmol/L 160-190 mg/dL
Grado 2	

- Frecuentes

Alanina aminotransferasa	> 2,5 a ≤ 5 x LSN
Grado 2	
Aspartato aminotransferasa	> 2,5 a ≤ 5 x LSN
Grado 2	
Triglicéridos	5,65 – 8,48 mmol/L 500-750 mg/dL
Grado 2	
Grado 3	8,49-13,56mmol/L 751-1200 mg/dL
Niveles elevados de glucosa	6,95 – 13,88 mmol/dL 126-250 mg/dL
Grado 2	
Total colesterol	>7,77 mmol/ >300mg/dL
Grado 3	
LDL	$\geq 4,91$ mmol/L ≥ 191 mg/dL
Grado 3	
Amilasa pancreática	> 1,5 a ≤ 2 x LSN
Grado 2	
Grado 3	> 2 a ≤ 5 x LSN

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

- Poco frecuentes

Alanina aminotransferasa Grado 3 Grado 4	>5 a ≤ 10 x LSN > 10 x LSN
Aspartato aminotransferasa Grado 3 Grado 4	> 5 a ≤ 10 x LSN > 10 x LSN
Fosfatasa alcalina Grado 2 Grado 3	>2,5 a ≤ 5 x LSN > 5 a ≤ 10 x LSN
Hiperbilirrubinemia Grado 2 Grado 3 Grado 4	>1,5 a ≤ 2,5 x LSN > 2,5 a ≤ 5 x LSN > 5 x LSN
Triglicéridos Grado 4	> 13,56 mmol/L > 1200 mg/dL
Niveles elevados de glucosa Grado 3 Grado 4	13,89 – 27,75 mmol/L 251-500 mg/dL > 27,75 mmol/L > 500 mg/d
Lipasa pancreática Grado 2 Grado 3 Grado 4	>1,5 a ≤ 3 x LSN > 3 a ≤ 5 x LSN > 5 x LSN

Reacciones adversas serias

Dolor abdominal, hepatitis aguda, pancreatitis aguda, anorexia, astenia, diabetes mellitus, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, aumento enzima hepática, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, síndrome de reconstitución inmune, LDL aumentada, náusea, enzima pancreática aumentada, rash, síndrome de Stevens Johnson, y vómitos.

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

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

Experiencia postmarketing

Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es siempre posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Se ha reportado redistribución de la grasa corporal.

Se han reportado rara vez rabdomiolisis (asociada con la coadministración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y darunavir/ritonavir) y necrosis tóxica epidérmica.

Otras interacciones potencialmente significativas

La tabla 7 provee recomendaciones de dosificación como resultado de las interacciones de darunavir/ritonavir con otros medicamentos

Tabla 7 - Otras interacciones potencialmente significativas: se recomienda la alteración del régimen de dosis basado en estudios de interacción farmacológica o interacciones previstas

Clase de droga concomitante: Nombre de la droga	Efecto en la concentración de darunavir o droga concomitante	Comentario Clínico
Agentes antivirales: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)		
Didanosina	↔ darunavir ↔ didanosina	Didanosina debe administrarse una hora antes o dos horas después de Darunavir/ritonavir (que se administran con comida)
Agentes antivirales: VIH-inhibidores de la proteasa (Pis)		
Indinavir	↑ darunavir	La dosis apropiada de indinavir en combinación con

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N.15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

	↑ indinavir	Darunavir/ritonavir no ha sido establecida
Lopinavir/ritonavir	↓ darunavir ↔ lopinavir	No se han establecido dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de lopinavir/ritonavir y darunavir, con o sin ritonavir.
Saquinavir	↓ darunavir ↔ saquinavir	No se han establecido dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, no se recomienda la administración de saquinavir y darunavir, con o sin ritonavir.
Agentes antivirales: antagonista del correceptor CCR5		
Maraviroc	↑ Maraviroc	Las concentraciones de maraviroc aumentan cuando se coadministra con Darunavir/ritonavir. Cuando se usa en combinación con Darunavir/ritonavir, la dosis de maraviroc debe ser 150 mg dos veces al día.
Otros Agentes		
Antiarrítmicos: Bepiridil Lidocaina Quinidina Amioradona Flecainida Propafenona Digoxina	↑ antiarrítmicos ↑ digoxina	Las concentraciones de las drogas pueden aumentar cuando se coadministran con Darunavir/ritonavir. Se recomienda precaución y monitoreo de las concentraciones terapéuticas cuando se coadministra un antiarrítmico con Darunavir/ritonavir. Inicialmente se debe prescribir la dosis mínima de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser monitoreadas y usadas para el ajuste de la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.
Anticoagulante: Warfarina	↓ warfarina ↔ darunavir	Las concentraciones de warfarina disminuyen cuando se coadministra con Darunavir/ritonavir. Se recomienda que el cociente normalizado internacional (CNI) se monitoree cuando se combina warfarina con Darunavir/ritonavir.
Anticonvulsivo: Carbamazepina	↔ darunavir ↑ carbamazepina	La dosis de Darunavir/ritonavir o carbamazepina no necesita ser ajustada cuando se inicia la coadministración. Se recomienda un monitoreo clínico de las concentraciones de carbamazepina y su ajuste de dosis para alcanzar la respuesta clínica deseada.
Anticonvulsivante: Fenobarbital Fenitoína	↔ darunavir ↓ fenitoína ↓ fenobarbital	La coadministración de Darunavir/ritonavir puede causar una disminución de las concentraciones de fenitoína y fenobarbital en el equilibrio. Los niveles de fenitoína y fenobarbital deben monitorearse cuando se coadministra con Darunavir/ritonavir.
Antidepresivo: Trazodona Desipramina	↑ trazodona ↑ desipramina	El uso concomitante de trazodona o desipramina y Darunavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de trazodona o desipramina lo cual puede producir eventos adversos tal como náusea, mareo, hipotensión y síncope. Trazodona o desipramina en combinación con Darunavir/ritonavir debe usarse con precaución, y debe considerarse una dosis menor de trazodona o desipramina.
Antibiótico Claritromicina	↔ darunavir ↑ claritromicina	No se requiere un ajuste de las dosis de la combinación para pacientes con función renal normal. Para pacientes con insuficiencia hepática, se deben considerar los sig. ajustes de dosis: <ul style="list-style-type: none"> • Para pacientes con CLcr de 30-60 mL/min, la dosis de claritromicina debe reducirse al 50% • Para pacientes con CLcr < 30 mL/min, la dosis debe reducirse en un 75%.
Antifúngicos: Ketoconazol Itraconazol Voriconazol	↑ ketoconazol ↑ darunavir ↑ itraconazol (no estudiado) ↓ voriconazol (no estudiado)	Ketoconazol e itraconazol son inhibidores potentes así como sustratos de CYP3A4. El uso sistémico concomitante de ketoconazol, itraconazol, y Darunavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir. Las concentraciones plasmáticas de ketoconazol o itraconazol pueden aumentar en presencia de Darunavir/ritonavir. Cuando una coadministración es necesaria, la dosis diaria de itraconazol o ketoconazol no debe exceder los 200 mg.
Antigotosos: Colchicina	↑ colchicina	Tratamiento de ataques de gota- coadministración de colchicina en pacientes tratados con Darunavir/ritonavir: 0,6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguido de 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora después. Se repite durante no

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

		<p>más de 3 días.</p> <p>Profilaxis de ataques de gota- coadministración de colchicina en pacientes tratados con Darunavir/ritonavir: Si el régimen original era 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez al día.</p> <p>Si el régimen original fue 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez cada dos días.</p> <p>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar- coadministración de colchicina en pacientes tratados con Darunavir/ritonavir. Dosis máxima diaria de 0,6 mg (se puede administrar 0,3 mg dos veces al día).</p> <p>A pacientes con insuficiencia renal y hepática no se les debe administrar colchicina con Darunavir/ritonavir.</p>
<p>Antimicrobacteriano: Rifabutin El régimen de referencia para rifabutin fue 300 mg diarios</p>	<p>↑ darunavir ↑ rifabutin ↑ 25-O-desacetilrifabutin</p>	<p>Se recomienda la reducción de dosis de rifabutin de al menos 75% de la dosis habitual (300mg una vez al día). Puede ser necesario el aumento de la vigilancia de eventos adversos y la reducción de las dosis de rifabutin en aquellos pacientes que reciben esta combinación.</p>
<p>β-bloqueantes: Metoprolol Timolol</p>	<p>↑ beta-bloqueantes</p>	<p>Se recomienda precaución y control clínico de los pacientes. Una disminución de la dosis puede ser necesaria para estas drogas cuando son co-administradas con Darunavir/ritonavir.</p>
<p>Benzodiazepinas: Midazolam administrado de forma parenteral</p>	<p>↑ midazolam</p>	<p>El uso concomitante de midazolam parenteral con Darunavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. La coadministración debe realizarse en un entorno que garantice un estrecho seguimiento clínico y tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar una reducción de la dosificación para midazolam, especialmente si se administra más de una dosis de midazolam. La coadministración de midazolam oral con Darunavir/ritonavir está contraindicada.</p>
<p>Bloqueantes de canal de calcio: Felodipina Nifedipina Nicardipina</p>	<p>↑ bloqueantes de canal de calcio</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de canales de calcio pueden aumentar cuando se coadministran con Darunavir/ritonavir. Se recomienda precaución y monitoreo clínico de los pacientes.</p>
<p>Corticosteroide sistémico: Dexametasona</p>	<p>↓ darunavir</p>	<p>Dexametasona sistémica induce CYP3A y puede por lo tanto disminuir las concentraciones plasmáticas. Esto puede resultar en la pérdida de efecto terapéutico de Darunavir.</p>
<p>Corticosteroide Inhalatorio/nasal: Fluticasona</p>	<p>↑ fluticasona</p>	<p>El uso concomitante de fluticasona inhalada y Darunavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fluticasona. Deben considerarse alternativas, especialmente para el uso a largo plazo.</p>
<p>Antagonista de los receptores de endotelina Bosentán</p>	<p>↑ bosentán</p>	<p>Coadministración de bosentán en pacientes tratados con Darunavir/ritonavir: Para pacientes que han estado recibiendo Darunavir/ritonavir por al menos 10 días empezar bosentán a 62,5 mg una vez al día o cada dos días según la tolerabilidad individual. Coadministración de Darunavir/ritonavir en pacientes tratados con bosentán: Discontinuar el uso de bosentán al menos 36 horas antes del inicio de Darunavir/ritonavir. Después de al menos 10 días tras el inicio con Darunavir/ritonavir, reanudar bosentán a 62,5mg una vez al día o cada dos días según la tolerabilidad individual.</p>
<p>Virus Hepatitis C (VHC) Agentes de acción directa: Inhibidores NS3-4A : Telaprevir</p>	<p>↓ darunavir ↓ telaprevir</p>	<p>La administración concomitante de Darunavir/ritonavir y telaprevir resultó en una reducción de las exposiciones del estado estacionario a darunavir y telaprevir. No se recomienda coadministrar telaprevir con Darunavir/ritonavir.</p>
<p>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Pravastatina Atorvastatina Rosuvastatina</p>	<p>↑ pravastatina ↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina</p>	<p>Usar la menor dosis posible de atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina con monitoreo clínico, o considerar otro inhibidor de la reductasa HMG-CoA tal como fluvastatina en combinación con Darunavir/ritonavir.</p>
<p>Inmunosupresores:</p>	<p>↑ Inmunosupresores</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina,</p>



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus		tacrolimus o sirolimus pueden aumentar cuando se coadministran con Darunavir/ritonavir. Se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica del agente inmunosupresor cuando se coadministra con Darunavir/ritonavir.
Beta Agonista inhalatorios Salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la administración concurrente de salmeterol y Darunavir/ritonavir. La combinación puede resultar en un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo la prolongación de intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Analgésico narcótico/ Tratamiento de la dependencia de opioides: Metadona Buprenorfina Buprenorfina/naloxona	↓ metadona ↔ buprenorfina, naloxona ↑ norbuprenorfina (metabolito)	No se requiere ajuste de la dosificación de metadona cuando se inicia la coadministración de Darunavir/ritonavir. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico ya que la dosis de metadona, durante la terapia de mantenimiento, puede necesitar ajustes en algunos pacientes. No se requiere ajuste de dosis para buprenorfina o buprenorfina/naloxona con la administración concurrente de Darunavir/ritonavir. Se recomienda monitoreo clínico si Darunavir/ritonavir y buprenorfina o buprenorfina/naloxona son coadministrados.
Neurolépticos: Risperidona Tioridazina	↑ neurolépticos	Puede necesitarse una reducción de la dosis para estas drogas cuando son coadministradas con Darunavir/ritonavir.
Anticonceptivos orales/ estrógeno: Etinilestradiol Noretindrona	↓ etinilestradiol ↓ noretindrona	Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol disminuyen debido a la inducción de su metabolismo por ritonavir. Se recomiendan métodos alternativos de anticoncepción no hormonal.
Inhibidores PDE-5: Sildenafil Vardenafilo Tadalafil	↑ Inhibidores PDE-5 (solo el uso de sildenafil a dosis usadas para el tratamiento de la disfunción eréctil ha sido estudiado con Darunavir/ritonavir)	La coadministración de Darunavir/ritonavir puede resultar en un aumento de los inhibidores PDE-5 asociado a eventos adversos, incluyendo hipotensión, síncope, trastornos visuales, y priapismo. Uso de inhibidores PDE-5 para la hipertensión arterial pulmonar: <ul style="list-style-type: none"> Está contraindicado el uso de sildenafil cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafil con darunavir /ritonavir: Coadministración de tadalafil en pacientes tratados con Darunavir/ritonavir: Evitar el uso de tadalafil durante la iniciación con Darunavir/ritonavir. Suspender tadalafil al menos 24 horas antes de comenzar con Darunavir/ritonavir. Después de al menos una semana del inicio con Darunavir/ritonavir, retomar tadalafil a 20mg una vez al día. Aumentar a 40mg una vez al día según la tolerabilidad individual. Uso de inhibidores PDE-5 para la disfunción eréctil: Sildenafil a dosis simples que no superen los 25mg en 48 horas, vardenafilo a dosis simple que no supere los 2,5mg en 72 horas, o tadalafil a dosis simple que no supere los 10mg en 72 horas pueden usarse con un seguimiento intenso en busca de eventos adversos asociados con inhibidor PDE-5.
Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS): Sertralina Paroxetina	↔ darunavir ↓ sertralina ↓ paroxetina	Si sertralina o paroxetina son coadministradas con Darunavir/ritonavir, se recomienda un cuidadoso ajuste de la dosis de los ISRS en base a una evaluación clínica de la respuesta antidepressiva. Además, a los pacientes con dosis estables de sertralina o paroxetina que comiencen el tratamiento con Darunavir/ritonavir se les debe controlar la respuesta antidepressiva.

Además de las drogas incluidas en la Tabla 9, la interacción entre darunavir/ritonavir y las siguientes drogas no necesitan ajustes de dosis: atazanavir, efavirenz, etravirina, nevirapina, omeprazol, ranitidina, rilpivirina, y tenofovir disoproxil fumarato.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
MN 15 581

LABORATORIOS RICHMOND
Diana Zini
Apoderada

Otros inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR):

Con base en las diferentes vías de eliminación de los otros INTR (zidovudina, zalcitabina, emtricitabina, stavudina, lamivudina y abacavir) que se excretan por vía renal principalmente, no se esperan interacciones con otros medicamentos para estas drogas y Darunavir/ritonavir.

Otros Inhibidores de proteasa (IP):

La coadministración de Darunavir/ritonavir con otros IP que no sean lopinavir/ritonavir, saquinavir, atazanavir, e indinavir no han sido estudiadas. Por lo tanto, no se recomiendan tales coadministraciones.

Ritonavir

Cuerpo como un todo

Agrandamiento del abdomen, daño accidental, reacción alérgica, dolor de espalda, caquexia, dolor en el pecho, escalofríos, edema facial, dolor facial, síndrome gripal, niveles de la hormona alterada, hipotermia, dolor renal, dolor en el cuello, rigidez del cuello, dolor pélvico, reacción de fotosensibilidad y dolor de pecho subesternal.

Sistema cardiovascular

Trastornos cardiovasculares, isquemia cerebral, trombosis venosa cerebral, hipertensión, hipotensión, migraña, infarto de miocardio, palpitación, trastorno vascular periférico, flebitis, hipotensión postural, taquicardia y vasoespasmo.

Sistema digestivo

Heces anormales, diarrea sanguinolenta, queilitis, ictericia colestásica, sequedad de boca, disfagia, eructos, úlcera esofágica, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, trastorno gastrointestinal, hepatoesplenomegálico, íleo, daño hepático, melena, úlcera bucal, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, trastorno rectal, hemorragia rectal, sialadenitis, tenesmo, sed, edema de lengua y colitis ulcerativa.

Sistema endócrino

Insuficiencia de la corteza adrenal y diabetes mellitus.

Sistema hemático y linfático

Leucemia mieloblástica aguda, anemia, equimosis, leucopenia, linfadenopatía, linfocitosis, trastorno mieloproliferativo y Trombocitopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Albuminuria, intolerancia al alcohol, avitaminosis, aumento de nitrógeno ureico en sangre, deshidratación, edema, anormalidades enzimáticas, glucosuria, gota, hipercolesterolemia, edema periférico y xantomatosis.

Sistema músculo esquelético

Artritis, artrosis, trastornos óseos, dolor óseo, parálisis extraocular, trastornos de articulaciones, calambres en los músculos y piernas, debilidad muscular, miositis y sacudidas.

Sistema nervioso

Sueños anormales, marcha anormal, agitación, amnesia, afasia, ataxia, coma, convulsión, demencia, despersonalización, diplopía, labilidad emocional, euforia, convulsión tipo gran mal, alucinaciones, hiperestesia, hiperquinesia, incoordinación, libido disminuida, reacción maníaca, nerviosismo, neuralgia, neuropatía, parálisis, dolor neuropático periférico, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, trastorno de personalidad, trastornos del sueño, trastornos del

discurso, estupor, hematoma subdural, temblor, retención urinaria, vértigo y trastorno vestibular.

Sistema respiratorio

Asma, bronquitis, disnea, epistaxis, hipo, hipoventilación, aumento de tos, neumonía intersticial, edema de laringe, trastorno de pulmón, rinitis y sinusitis.

Piel y apéndices

Acné, dermatitis de contacto, sequedad de piel, eczema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, foliculitis, dermatitis fúngica, furunculosis, rash maculopapular, moluscum contagiosum, onicomicosis, prurito, rash pustular, decoloración de la piel, trastornos de la piel, hipertrofia de la piel, melanoma de la piel, urticaria y rash vesiculobulboso.

Sentidos especiales

Electro oculograma anormal, electroretinograma anormal, visión anormal, ambliopía/visión borrosa, blefaritis, conjuntivitis, dolor de oído, trastornos oculares, dolor de ojo, hipoacusia, aumento del cerumen, iritis, parosmia, fotofobia, pérdida del sabor, tinnitus, uveítis, defectos en el campo visual y trastornos vítreos.

Sistema urogenital

Insuficiencia renal agua, dolor de pecho, cistitis, disuria, hematuria, impotencia, cálculos renales, insuficiencia renal, función renal anormal, dolor renal, menorragia, trastornos genitales, poliuria, uretritis, frecuencia urinaria alterada, infección del tracto urinario y vaginitis.

Experiencia postmarketing

Los siguientes eventos adversos han sido reportados durante el uso postmarketing de ritonavir. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntarias de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a ritonavir.

Cuerpo como un todo

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

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

Sistema cardiovascular

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

Han sido reportados eventos cardíacos y neurológicos cuando ritonavir ha sido coadministrado con disopiramida, mexiletino, nefazodona, fluoxetina y beta bloqueantes. La posibilidad de interacción de droga no puede ser excluido. El síndrome de Cushing y la supresión adrenal han sido reportado cuando ritonavir ha sido coadministrado con fluticasona propionato o budesonida.

Sistema nervioso

Ha habido reportes de convulsiones..

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos

Necrolisis epidérmicas tóxicas



Laboratorios
RICHMOND

VIRONTAR



3276

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

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
- Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648

PRESENTACION

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Manténganse el envase bien cerrado, a una temperatura no superior a 30°C, en un lugar seco.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

**Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación
Certificado N°**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Av. Elcano 4938 C1427CIU - Buenos Aires.
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**

**Elaborado en:
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Donato Zurlo & CIA S.R.L.
Acondicionado en:
Laboratorios Richmond – Parque Industrial Pilar**

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS RICHMOND
Fann. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-013402-12-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3276, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.4, por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VIRONTAR.

Nombre/s genérico/s: DARUNAVIR – RITONAVIR.

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Industria: ARGENTINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: LABORATORIOS VICROFER S.R.L. y LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.

Domicilio del establecimiento elaborador: SANTA ROSA N° 3676, VICTORIA, PARTIDO DE SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES y VIRGILIO N° 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Nombre o razón social de los establecimientos acondicionadores primario y secundario: LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., LABORATORIOS VICROFER



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

S.R.L. y LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.

Domicilio de los establecimientos acondicionadores primario y secundario: CALLE 3 N° 517/519, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, SANTA ROSA N° 3676, VICTORIA, PARTIDO DE SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES y VIRGILIO N° 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ELCANO N° 4924/40 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VIRONTAR.

Clasificación ATC: J05AR.

Indicación/es autorizada/s: COADMINISTRADO CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH-1).

Concentración/es: 100 mg DE RITONAVIR, 600 mg DE DARUNAVIR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RITONAVIR 100 mg, DARUNAVIR 600 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESÍO 15 mg, TALCO 14.1 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7.5 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2 mg, POLIETILENGLICOL 8000 3.6 mg, CROSPOLIDONA 70 mg,



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

HIPROMELOSA 13.2 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 200 MG,
INDIGOTINA LACA 0.07 mg, CROSPVIDONA MICRONIZADA (POLYPLASDONE)
25 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 200 242.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO
MICRONIZADA 6.43 mg, COPOVIDONA 40 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C NO CONGELAR NI
FREEZAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. el Certificado N°
57164, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de 03 JUN 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3276**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.