



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DARUNAVIR

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

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

Código ATC: J05AE10.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 (KD de $4,5 \times 10^{-12}$ M). Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

Actividad antiviral in vitro

Darunavir es activo frente a las cepas de laboratorio y los aislamientos clínicos del VIH-1 y frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 en las líneas celulares T, las células mononucleares de la sangre periférica humana y los macrófagos/monocitos humanos infectados de forma aguda, con la mediana de los valores de concentraciones eficaces al 50% (CE50) que oscilan entre 1,2 y 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir demuestra actividad antiviral in vitro frente a una amplia gama de cepas primarias de los grupos M (A, B, C, D, E, F, G) y O del VIH-1, con valores CE50 entre $< 0,1$ y 4,3 nM. Estos valores CE50 son muy inferiores a los límites de concentración tóxica celular de 50%, que oscilan entre 87 μ M y >100 μ M.

3.2. Farmacocinética

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

La mayor exposición a darunavir de los pacientes infectados por el VIH-1, en comparación con las personas sanas, podría explicarse por las mayores





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

concentraciones de la glucoproteína α 1-ácida (GAA) de los primeros, que facilita la unión del fármaco a la GAA plasmática y, por tanto, el aumento de sus concentraciones plasmáticas.

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

Absorción

Después de su administración oral, la absorción de darunavir fue rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco, en presencia de dosis bajas de ritonavir, suelen alcanzarse en 2,5 - 4,0 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de darunavir solo fue de aproximadamente un 37% y ascendió a aproximadamente un 82% en presencia de 100 mg de ritonavir administrados dos veces al día. El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir fue de un incremento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica a darunavir cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral, combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día.

Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad relativa de darunavir en presencia de dosis bajas de ritonavir es menor que cuando se administra con comida. Por tanto, los comprimidos de darunavir deben tomarse con ritonavir y con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a darunavir.

Distribución

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

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución de darunavir solo, fue $88,1 \pm 59,0$ l (Media \pm SD) y aumentó a $131 \pm 49,9$ l (Media \pm SD) en presencia de 100 mg de ritonavir, dos veces al día.

Biotransformación

Los experimentos efectuados in vitro con microsomas hepáticos humanos indican que darunavir experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo. Darunavir se metaboliza ampliamente en el sistema CYP hepático y de forma casi exclusiva, por la isoenzima CYP3A4.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado dos veces al día en 14 pacientes pediátricos previamente tratados de 3 a menos de 6 años de edad y con un peso entre al menos 15 kg y menos de 20 kg, mostró que el resultado en la exposición a darunavir de dosis en función del peso era comparable al alcanzado en los adultos que habían recibido 600-100 mg de darunavir-ritonavir dos veces al día.

La farmacocinética de darunavir en combinación con ritonavir tomado una vez al día en 12 pacientes pediátricos naïve al tratamiento ARV, de edades de entre 12 y menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, mostró que la dosis administrada de darunavir-ritonavir 800-100 mg una vez al día resulta en una exposición a darunavir que era comparable a la alcanzada en los pacientes adultos que recibían darunavir-ritonavir 800-100 mg una vez al día. Por tanto, se puede utilizar la misma dosis una vez al día en pacientes adolescentes previamente tratados de entre 12 y menos de 18 años de edad y al menos 40 kg de peso sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir, con una carga viral < 100.000 copias/mL y un recuento de linfocitos CD4+ \geq 100 células x10⁶/L.

Población de edad avanzada

El análisis farmacocinético de población de los pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de darunavir no difiere considerablemente en el intervalo de edad (18 a 75 años) estudiado (n = 12 pacientes, edad \geq 65 años). Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años, estaban disponibles sólo datos limitados.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Género

El análisis farmacocinético de población demostró una exposición a darunavir ligeramente mayor (16,8%) en las mujeres infectadas por el VIH, en comparación con los varones. Esta diferencia no es clínicamente importante.

Insuficiencia renal

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

Aunque darunavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, el análisis farmacocinético de esta población demostró que la farmacocinética de darunavir no se altera de manera significativa en los pacientes infectados por el VIH que presentan una insuficiencia renal moderada (AclCr de 30–60 mL/min, n=20).

Insuficiencia hepática

Darunavir se metaboliza y elimina fundamentalmente por el hígado. Todavía no se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de darunavir.

Embarazo y posparto

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

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

En roedores, los órganos diana identificados fueron el sistema hematopoyético, el sistema de coagulación de la sangre, el hígado y el tiroides. Se constató un descenso variable pero limitado de los parámetros eritrocitarios, junto con elevación del tiempo parcial de tromboplastina.

Se observó hipertrofia hepatocitaria, vacuolización, aumento de enzimas hepáticas y en el tiroides hipertrofia folicular. En el perro, no se hallaron signos de toxicidad importantes ni órganos diana hasta exposiciones equivalentes a la exposición clínica con la dosis recomendada.

En ratas, el número de cuerpos lúteos e implantaciones fueron inferiores en los casos de toxicidad materna. Por otro lado, no se constataron efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad con la administración de dosis de darunavir de hasta





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1.000 mg/kg/día y niveles de exposición inferiores (área bajo la curva de 0,5 veces) a los del ser humano con la dosis clínicamente recomendada.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal efectuado en ratas, darunavir administrado con y sin ritonavir, produjo una disminución transitoria del aumento del peso corporal de las crías pre-destete y hubo un retraso leve de la apertura de ojos y oídos. Darunavir en combinación con ritonavir causó una reducción del número de crías de rata que presentaron la respuesta refleja hacia el día 15 de lactancia y una supervivencia reducida de las crías durante la lactancia. Estos efectos pueden ser atribuidos a la exposición de las crías al principio activo en la leche materna y/o la toxicidad materna. Después del destete, no se apreciaron alteraciones funcionales asociadas a darunavir solo o combinado con ritonavir.

En ratas jóvenes que reciben darunavir hasta los días 23-26, se observó un incremento de la mortalidad, y convulsiones en algunos animales. La exposición en plasma, hígado y cerebro fue considerablemente más alta que en ratas adultas después de dosis comparables en mg/kg entre los días 5 y 11 de vida. Después del día 23 de vida, la exposición fue comparable a la de las ratas adultas. El aumento de la exposición fue probablemente debido a la inmadurez de las enzimas que metabolizaban el fármaco en animales juveniles. No se observó mortalidad relacionada con el tratamiento en las ratas juveniles con dosis de 1.000 mg/kg de darunavir (dosis simple) en el día 26 de vida o en 500 mg/kg (dosis repetida) a partir del día 23 al 50 de vida, y las exposiciones y el perfil de toxicidad fueron comparables con las observadas en las ratas adultas.

En la evaluación del potencial cancerígeno de darunavir, se administraron dosis diarias de 150, 450 y 1.000 mg/kg a ratones y dosis de 50, 150 y 500 mg/kg a ratas. Se observaron incrementos dosis-dependientes de la incidencia de adenomas hepatocelulares y carcinomas, en machos y hembras de ambas especies. En ratas masculinas se observó adenoma folicular de células tiroideas. La administración de darunavir, en ratones o ratas, no causó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de ningún otro tumor o neoplasia benigno o maligno. Los tumores hepatocelulares y de tiroides observados en roedores, se considera que son de importancia limitada en humanos. La administración repetida de darunavir a ratas, originó la inducción de enzimas microsomales hepáticas y aumentó la eliminación de la hormona tiroidea, que predispone a ratas, pero no a humanos, a neoplasias de tiroides. En las dosis más altas ensayadas, las exposiciones sistémicas de darunavir (basadas en el AUC) fueron de entre 0,4 a 0,7 veces (ratones) y de 0,7 a 1 veces (ratas), las observadas en humanos a las dosis terapéuticas recomendadas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Después de 2 años de administración de darunavir a exposiciones iguales o por debajo de la exposición humana, se observaron cambios en el riñón de ratones (nefrosis) y ratas (nefropatía crónica progresiva).

Darunavir no fue mutagénico o genotóxico en una batería de ensayos in vitro e in vivo incluyendo ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames), aberración cromosómica en linfocitos humanos y en la prueba de micronúcleos in vivo en ratones.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), en pacientes adultos resistentes a los inhibidores de proteasa (PI's) en combinación con ritonavir y otros agentes antirretrovirales.

Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), en pacientes pediátricos a partir de 6 años resistentes a los inhibidores de proteasa (PI's) en combinación con ritonavir y otros agentes antirretrovirales.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: 400 a 600 mg dos veces al día de Darunavir (DRV) en combinación con 100 mg BID de Ritonavir (RTV).

Niños con pesos:

≥ 20- < 30 kg: 375 mg BID DRV - 50 mg RTV BID

≥ 30- < 40 kg: 450 mg BID DRV - 60 mg RTV BID

≥ 40- < 50 kg: 600 mg BID DRV - 100 mg RTV BID

5.2. Dosis máxima:

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos

5.3. Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar las dosis de darunavir-ritonavir en los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes pediátricos

Darunavir no se debe de utilizar en niños por debajo de los 6 años de edad, debido a problemas de seguridad, o con un peso corporal menor a 20 kg, dado que no se ha utilizado la dosis para esta población en un número suficiente de pacientes.

5.3. Modo de empleo o forma de administración

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

El perfil de interacción de darunavir depende de si se utiliza como potenciador farmacocinético ritonavir u otros agentes retrovirales.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Herpes simplex.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia.

Raras: Aumento de recuento de eosinófilos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuentes: Náusea, vómitos, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia.

Poco frecuentes: Pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de mucosa oral, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral.

Raras: Estomatitis, hematemesis, queilitis, labios secos, lengua saburral.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas.

Poco frecuentes: Hepatitis, hepatitis citolítica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipemia.

Poco frecuentes: Gota, anorexia, pérdida del apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglicemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, polidipsia, aumento sérico de la lactasa deshidrogenasa.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QTc en el ECG, taquicardia, hipertensión, rubor.

Raras: Infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Insomnio, cefalea, neuropatía periférica, mareo.

Poco frecuentes: Depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido, letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, trastorno de atención, alteración de la memoria, somnolencia.

Raras: confusión, alteración del estado del ánimo, agitación, síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta.

Raras: Rinorrea.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia, osteonecrosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Exantema incluyendo: macular, maculopapular, papular, exantema eritematoso y prurítico. Dermatitis alérgica.

Frecuentes: exantema (incluyendo macular, maculopapular.

Raras: Síndrome DRESS (hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos), Síndrome de Stevens Johnson.

Frecuencia no conocida: Necrolisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, hipersensibilidad.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Hiperemia conjuntival, xeroftalmia.

Raras: Alteración visual.

Trastornos auditivos

Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

Poco frecuentes: Astenia.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de creatinina sérica.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Medicamentos que afectan a la exposición de darunavir (ritonavir como potenciador)

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

La administración conjunta de darunavir y ritonavir con otros medicamentos que inhiben el CYP3A pueden disminuir el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo cual provocaría un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. No se recomienda la administración conjunta con los inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe tener precaución con las interacciones descritas para: indinavir, azoles sistémicos como ketoconazol y clotrimazol.

Medicamentos que pueden estar afectados por darunavir potenciado con ritonavir.

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

Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar con otros medicamentos que dependan en gran medida de CYP3A para su eliminación y en los que un aumento de la exposición sistémica pueda producir acontecimientos graves y/o que puedan causar la muerte (índice terapéutico estrecho).

La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 (como flecainida, propafenona, metoprolol) puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 (como la warfarina) y por el CYP2C19 (como la metadona) puede causar una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Aunque el efecto sobre CYP2C8 sólo haya sido estudiado in vitro, la administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) pueden causar





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

disminución de la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

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

Medicamentos que pueden estar afectados por darunavir potenciado con cobicistat

Las recomendaciones de darunavir potenciado con ritonavir son también adecuadas para darunavir potenciado con cobicistat con relación a los sustratos de CYP3A4, CYP2D6, glicoproteína-P, OATP1B1 y OATP1B3. Cobicistat 150 mg dado junto con darunavir 800 mg una vez al día potencia los parámetros farmacocinéticos de darunavir en una forma comparable a ritonavir.

A diferencia de ritonavir, cobicistat no induce al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

No administrar Astemizol, Terfenadina, Midazolam, Triazolam, Cisaprida, Pimozida, alcaloides del Cornezuelo de Centeno (ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina), Lopinavir y Saquinavir.

Realizar control periódico de la función hepática y de la glicemia.

Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión de la enfermedad.

Darunavir contiene una molécula sulfonamida, se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

En pacientes hemofílicos, ancianos.

Se aconseja un control regular de la respuesta virológica. Para ajustar la carencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

No se recomienda el uso de darunavir en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad o que pesan menos de 15 kilogramos de peso.

El tratamiento con Darunavir debe ser interrumpido inmediatamente si aparecen signos o síntomas de exantema cutáneo grave. Éstos pueden incluir, aunque no están limitados a, exantema grave o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El exantema ocurre más frecuentemente en pacientes previamente tratados que reciben una pauta terapéutica consistente en darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir.

Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando se considere necesario.

8.2. Embarazo

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

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

Darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat o dosis bajas de ritonavir sólo debe usarse en el embarazo, si el beneficio potencial justifica el posible riesgo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

No se sabe si darunavir se excreta en la leche humana. Los estudios en ratas han demostrado que darunavir sí se excreta con la leche en esta especie y que en dosis altas (1.000 mg/kg/día) provoca toxicidad. Debido tanto a la transmisión potencial del VIH como a poder producir reacciones adversas en los lactantes, se debe aconsejar a las madres que no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Darunavir o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Hipersensibilidad al ritonavir.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Existe una experiencia limitada en relación con la sobredosis aguda de Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir u otro retroviral en el





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

ser humano. Se han administrado a voluntarios sanos dosis únicas de hasta 3.200 mg de darunavir como solución oral sola y de hasta 1.600 mg de la formulación en comprimidos de darunavir en combinación con ritonavir, sin efectos sintomáticos adversos.

10.2. Tratamiento

No hay un antídoto específico para la sobredosis de darunavir.

El tratamiento de la sobredosis de darunavir consiste en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente.

La eliminación del principio activo no absorbido provocando la emesis.

También puede emplearse el carbón activado. Puesto que darunavir se une en gran medida a las proteínas, es poco probable que la diálisis permita la eliminación de cantidades significativas del principio activo.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la formula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

